Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie
der Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr. D. Henschler

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUM EINFLUß DER INTERMITTIERENDEN ÜBERDRUCKBEATMUNG AUF TOXISCHE LUNGENÖDEME

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Ulrich Maly
aus Troppau

Würzburg 1970

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie
der Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr. D. Henschler

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUM EINFLUß DER INTERMITTIERENDEN ÜBERDRUCKBEATMUNG AUF TOXISCHE LUNGENÖDEME

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Ulrich Maly
aus Troppau

Würzburg 1970

Referent: Professor Dr. D. Henschler

Tag der Promotion:

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A. EINLEITUNG 1

B. ALLGEMEINE PROBLEMATIK 2

I. Zur Pathogenese toxischer Lungenödeme 2

II. Zur allgemeinen Therapie toxischer Lungenödeme 3

III. Pathophysiologische Probleme der intermittierenden Überdruckbeatmung 5

C. PROBLEMSTELLUNG 13

D. WIRKUNG DER INTERMITTIERENDEN ÜBERDRUCKBEATMUNG AUF DIE ENTWICKLUNG DES TOXISCHEN LUNGENÖDEMS NACH PHOSGENINHALATION 14

I. Methodik 14

1. a) Apparatur zur Herstellung konstant strömender Phosgen-Luftgemische und zur Exposition der Versuchstiere 14

b) Exposition der Versuchstiere in Phosgen 14

c) Gasanalytische Bestimmung der Phosgenkonzentration 16

2. a) Versuchstiere 17

b) Narkose und kontrollierte Erwärmung der Versuchstiere 18

c) Tracheotomie und endotracheale Intubation 19

d) Bestimmung des Lungenödems und statistische Auswertung der Versuchsergebnisse 21

3. Apparatur zur intermittierenden Überdruckbeatmung der Versuchstiere 23

4. Kontinuierliche oximetrische Messung der relativen Sauerstoffsättigung nach Phosgeninhalation 27

II. Versuchsergebnisse 29

E. DISKUSSION 49

F. ZUSAMMENFASSUNG 57

G. LITERATURVERZEICHNIS I

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543520_0064

A. EINLEITUNG

Eine Reihe von Reizgasen vermögen toxische Lungenödeme hervorzurufen. Diese sind als klinische und pathogenetische Einheit durch gewerbliche Vergiftungen und durch die Kampfgasmassenvergiftungen im I. Weltkrieg bekannt geworden. Seitdem ist es auch zu mehreren zivilen Katastrophen durch Reizgasausbrüche gekommen. Zum Beispiel kam es durch Freiwerden großer Phosgenmengen zu der Katastrophe von Hamburg (HEGLER 1928), wo sich Phosgen in Wolken über dicht bewohnten Gebieten ausbreitete, und zu der Clevelandkatastrophe von 1929, wo nitrose Gase aus abbrennenden Röntgenfilmen 126 Tote forderten (STRAUB 1929).

Reizgasvergiftungen mit nachfolgendem toxischem Lungenödem haben auch heute noch größeres arbeitsmedizinisches Interesse. In bestimmten besonders gefährdeten Industriezweigen kommt es immer wieder zu Einzel- und Gruppenvergiftungen. Die zahlreichen Reizstoffe sind von unterschiedlicher chemischer Struktur. Einige sind als Industriegifte aus gewerblichen Vergiftungen schon relativ lange bekannt, wie nitrose Gase, Ozon, Dimethylsulfat, auch einige Vertreter aus der Reihe der chlorierten Kohlenwasserstoffe, wenn sie kurzfristig in hoher Konzentration einwirken, z.B. Tetrachlorkohlenstoff, Äthylendichlorid, Chlormethyl. Chlor, Chlorpikrin und besonders Phosgen und einige wirkungsverwandte Gifte erlangten im I. Weltkrieg als Kampfgase große Bedeutung und wurden damals eingehend untersucht. Sie haben unsere Kenntnisse über Mechanismus und Therapiemöglichkeiten von toxischen Lungenödemen im wesentlichen begründet.

B. ALLGEMEINE PROBLEMATIK

I. Zur Pathogenese toxischer Lungenödeme

Diese Reizstoffe rufen eine Entzündung hervor und dringen bis in den Alveolarbereich vor. Wieviel von einer bestimmten Konzentration eines Gases in die Alveolen gelangt, hängt in erster Linie von dessen Wasserlöslichkeit ab. Je geringer diese ist, desto mehr Gas passiert die Schleimhäute der Atemwege und erreicht die Alveolen. Trifft ein Reizstoff auf die Lungenalveole, so durchdringt er die Alveolarmembran und ruft an der Kapillarwand durch chemischen Reiz eine seröse Entzündung hervor. Diese hat eine Erweiterung der Lungenstrombahn und eine Permeabilitätssteigerung der Kapillarwand zur Folge. Das Alveolarseptum wird ödematös durchtränkt, wodurch die Diffusionsstrecke der Atemgase sehr stark verbreitert wird. Im Anfangsstadium vermögen die Lymphbahnen die Flüssigkeit noch abzutransportieren. Sobald die Diffusion der Atemgase zu stark gehemmt ist, wird die Respiration reflektorisch gesteigert. Die forcierte Atemtiefe führt wiederum zu vermehrtem Unterdruck im Inspirium und damit zu vermehrtem Flüssigkeitsaustritt in das Interstitium. Wird schließlich die Lymphdrainage überfordert, so gelangt das Ödem aus dem Interstitium in die Alveolen und wird durch die Atemluft in Schaum verwandelt (FLURY 1930). Daraus ergibt sich eine Einschränkung des Gastransports, und mit zunehmender Hypoxie werden die Kapillaren noch durchlässiger. Der Schaum steigt schließlich in die Bronchien auf, und die Lunge "ertrinkt" im Ödem (LUISADA und CARDI 1956).

Der eigentliche Wirkungsmechanismus, insbesondere das biochemische Substrat der Vergiftung ist noch nicht aufgeklärt.

Das klinische Bild entspricht den geschilderten patho-

genetischen Vorstellungen. Die charakteristische Latenzzeit, die mehrere Stunden dauern kann, drückt die allmählich zunehmende, seröse Entzündung bei zunächst ausreichender Lymphdrainage aus. Mit zunehmender Diffusionshemmung wird der Vergiftete als Ausdruck der Hypoxämie grau-zyanotisch. Die Dyspnoe nimmt erst bei eingetretenem alveolärem Ödem stärker zu, bis schließlich im präfinalen Stadium zum Teil hämorrhagischer Schaum aus dem Mund fließt. Der Blutdruck fällt, verbunden mit starker Hämokonzentration.

II. Zur allgemeinen Therapie toxischer Lungenödeme

Zur Behandlung des toxischen Lungenödems sind physikalische und zahlreiche pharmakotherapeutische Maßnahmen angewandt worden. Ziel aller therapeutischen Versuche ist die Behebung mehrerer pathophysiologischer Teilstörungen.

Von jeher hat man versucht, durch kapillarabdichtende Mittel den Flüssigkeitsaustritt zu steuern (HEGLER 1928, LACHNIT 1958, HENSCHLER und MEYER 1962). Nach HENSCHLER (1959) wirken jedoch Calciumgaben, Rutin- und Ascorbinsäure im Tierexperiment nicht überzeugend. Da die Reizstoffe an den Lungenkapillaren anatomisch nachweisbare Schäden setzen, sei die Anwendung dieser Mittel nicht erfolgreich. Ebensowenig entfalten Stoffe, die über das autonome Nervensystem auf Kapillaren und Blutkreislauf wirken, wie Ergotamin, Chlorpromazin und Antihistaminica , einen wesentlichen therapeutischen Effekt. Roßkastanienextrakt i.v. ist im Tierversuch wirksam gewesen, ohne daß Näheres über den Mechanismus bekannt wäre (HENSCHLER 1962).

Eindeutige Erfolge wurden dagegen mit frühzeitigen Gaben hoher Glucocorticosteroiddosen erzielt. Experimentelle (HENSCHLER und JAKOB 1958) wie klinische Erfahrungen (LACHNIT 1958,TILLING

und KNICK 1960) erwiesen deren lebensrettende Wirkung. Darüber hinaus verhüten sie eine besonders nach Einatmung von nitrosen Gasen und Phosgen auftretende Folgekrankheit, die Bronchiolitis obliterans. Selbst wenn sich diese schon entwickelt hat, nützen Glucocorticosteroide noch entscheidend.

Als weitere Maßnahme soll die Sauerstoffinhalation zur Überwindung der Diffusionshemmung und Behebung der Hypoxämie möglichst frühzeitig angewendet werden. Auch absolute Ruhigstellung ist deswegen notwendig, weil jede gesteigerte Atmung den Sauerstoffbedarf erhöht und, wie schon erwähnt, größere Atemtiefe den Ödemaustritt vermehrt. Sedativa unterstützen die Ruhigstellung und haben sich als nützlich erwiesen.

Im I. Weltkrieg und auch später bei zivilen Vergiftungen durch Reizgase war der große Aderlaß (500 - 850 ml) die Therapie der Wahl (LAQUEUR und MAGNUS 1921, HEGLER 1928, FLURY und ZERNIK 1930). Dieser Maßnahme wurde eine dramatische, oft lebensrettende Wirkung zugeschrieben. Die Frage, ob das entnommene Blutvolumen anschließend teilweise ersetzt werden soll, ist umstritten.

Die Inhalation von Aerosolen schaumbrechender Stoffe, wie Alkohole und Silicone, hat sich nicht bewährt (HENSCHLER et al. 1960). Bei Bronchospasmus wirkt eine broncholytische Behandlung lindernd. Bei Vergiftungen mit Reizstoffen, die die Bronchialwand stark reizen, sind hustenstillende Mittel angebracht. Zur Vorbeugung von bronchopneumonischen Infiltraten, die als Folgekrankheit von Reizgasvergiftungen auftreten können, werden heute selbstverständlich Antibiotica verabfolgt.

Wenn auch die Erfolgschancen durch die Behandlung mit Glucocorticosteroiden und Antibiotica erheblich verbessert wurden, so ist der tatsächliche Wert aller bisher bekannten

therapeutischen Methoden aus folgenden Gründen nicht eindeutig festzustellen. - Beim akuten Vergiftungsfall werden in der Klinik alle zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten nebeneinander angewandt; eine solche Polypragmasie erscheint solange gerechtfertigt, bis noch kein besseres Therapieverfahren zur Verfügung steht. Der Wert einer einzelnen Methode ist dann aber nicht mehr feststellbar. - Andererseits haften jedem Tierversuch verschiedene Nachteile an. Die aufrechte Körperhaltung beim Menschen hat andere hämodynamische Voraussetzungen als die horizontale Lage beim Versuchstier, das zudem einen anderen Bau der Lungen und auch einen anderen Atemtypus hat. Im Tierexperiment ist meistens eine Narkotisierung erforderlich. Alle diese Faktoren, um nur einige zu nennen, ergeben unterschiedliche Bedingungen bei Mensch und Tier, so daß die Übertragung von tierexperimentellen Untersuchungsergebnissen auf den Menschen nur mit Vorbehalt möglich ist.

III. Pathophysiologische Probleme der intermittierenden Überdruckbeatmung

Neben den geschilderten Grundlagen der allgemeinen Therapie des toxischen Lungenödems steht seit Beginn des II. Weltkrieges mit der intermittierenden Überdruckbeatmung ein physikalisches Verfahren zur Verfügung, das sich bereits bei einer größeren Zahl gewerblicher Reizgasvergiftungen sehr gut bewährt hat (BARACH et al. 1938, HARDY und BARACH 1945, CARLISLE 1943). Die intermittierende Überdruckbeatmung ist ein Verfahren, das schon seit über drei Jahrzehnten eine vielseitige klinische Anwendung findet. Die pathologisch-physiologischen Grundlagen gehen vor allem auf amerikanische Autoren zurück.

BARACH, MARTIN und ECKMAN wandten die intermittierende

Überdruckbeatmung 1938 erstmals mit Erfolg beim toxischen Lungenödem an. Diese Beatmungsform wurde von BARACH zuerst beim Asthma bronchiale, bei tracheobronchialen Obstruktionen und auch bei akuten Lungenödemen verschiedener Genese erfolgreich eingeführt, nachdem er die pathophysiologischen Grundlagen erforscht hatte. Doch schon viel früher wurde bei bestimmten Lungenkrankheiten die Anwendung von Überdruck versucht. So beatmete OERTEL schon 1878 beim Asthma bronchiale erfolgreich mit Überdruck. 1896 teilte NORTON eine subjektive Besserung nach laryngealer Intubation und forcierter Überdruckbeatmung mit dem Fell O'Dwyer-Respirator beim toxischen Lungenödem nach Carbolsäurevergiftung mit, wenn auch ohne Angaben von klinischen Daten.

Obwohl eine ähnliche Untersuchung von BOCHE et al. (1947) zu nennen ist, der phosgenvergiftete Hunde mit 100-prozentigem Sauerstoff unter Anwendung von intermittierendem Überdruck ohne Therapieerfolg beatmete, ist die intermittierende Überdruckbeatmung mit atmosphärischer Luft bei toxischen Lungenödemen bisher tierexperimentell nicht untersucht worden. Daß andererseits die Inhalation von 100-prozentigem Sauerstoff selbst ein toxisches Lungenödem hervorruft, ist seit längerem bekannt.

BARACH (1944) fand bei kardialen Lungenödemen bessere Ergebnisse als bei toxischen Lungenödemen, als er mit 5 - 8 cm H_2O Druck beatmete. Er empfahl beim toxischen Lungenödem eine mehrstündige Beatmung mit variiertem Druck. Sauerstoff sei nur bei starker Anoxämie beizugeben, sonst genüge atmosphärische Luft zur Beatmung. Ausgehend von der pathophysiologischen Vorstellung, daß bei tiefer Inspiration durch die Sogwirkung auf die Lungenkapillarwand vermehrt Ödemflüssigkeit in die Alveolen austritt, erkannte er die Bedeutung der inspiratorischen Druckerhöhung für die Hemmung des Flüssigkeitsaustritts während des Inspiriums. Auch nach Ansicht anderer

Autoren (SEGAL et al. 1954, JIMÉNEZ 1957) ist das Inspirium die entscheidende Phase für die Exvasation und Transsudation von Ödemflüssigkeit, so daß die Druckerhöhung in dieser Phase am aussichtsreichsten zu sein scheint.

Es wurde aber auch die kontinuierliche Druckanhebung in beiden Atemphasen von verschiedenen Autoren (CARLISLE 1943, HARDY und BARACH 1945) empfohlen. CARLISLE behandelte 300 Fälle mit Lungenödemen, darunter auch toxischen, auf diese Art erfolgreich. Von 25 Patienten mit manifestem Lungenödem überlebten alle. Die übrigen Patienten wurden prophylaktisch, also in der Latenzphase vor Auftreten des Lungenödems, beatmet. Er empfahl möglichst früh zu beginnen, und zwar anfangs mit nur 1 cm H_2O Druck und dann allmählich steigernd bis maximal 6 cm H_2O exspiratorischen Widerstand unter Zusatz von Sauerstoff. Schließlich empfahlen auch einige Autoren die inspiratorische Druckerhöhung mit einem geringen exspiratorischen Widerstand zu kombinieren (HARDY und BARACH 1945, BÜHLMANN et al. 1964).

HARDY und BARACH hielten 1945 die Überdruckanwendung in beiden Atemphasen für die wirksamste Methode, obwohl zu dieser Zeit häufig mit kontinuierlichem Überdruck beatmet wurde, da dies die technisch einfachste Methode war. BÜHLMANN et al., die die pathophysiologischen Effekte der intermittierenden Überdruckbeatmung 1964 experimentell und klinisch untersuchten, bestätigten die günstigen Wirkungen bei Lungenödemen. Sie fanden eine drastische Reduktion des Transsudationsdruckes zwischen Lungenkapillaren und Alveolen, die nicht nur eine wirksame Therapie bei kardialen Lungenödemen ermöglicht, die ja auch mit anderen Mitteln wirksam bekämpft werden können, sondern dieser Effekt ermögliche vor allem beim toxischen Lungenödem eine wertvolle Behandlung, das sonst kaum direkte Angriffsflächen bietet.

BÜHLMANN et al. konnten im Tierexperiment zeigen, daß auch bei stärkerer inspiratorischer Erhöhung des Alveolardruckes und zusätzlichem geringem Exspirationswiderstand keine wesentlichen

Nachteile zu befürchten sind. Vielmehr biete diese Methode eine zusätzliche Behandlungsmöglichkeit des Lungenödems. Mit dieser Form der Überdruckbeatmung hatten sie bei 22 Fällen von Lungenödemen, darunter auch toxischen Lungenödemen, großen Erfolg.

Auch LARENG und LAZORTHES (1965) stellten die Bedeutung der intermittierenden Überdruckbeatmung bei toxischen Lungenödemen in den Vordergrund.

Über einzelne klinische Erfolge mit intermittierender Überdruckbeatmung im Inspirium bei Lungenödemen unterschiedlicher Genese haben schon vorher mehrere Autoren berichtet (SEGAL et al. 1954, VISSCHER et al. 1956, MILLER und SPROULE 1959, ANDRIEU et al. 1959, POISVERT 1963).

Die intermittierende Überdruckbeatmung beeinträchtigt die hämodynamischen Verhältnisse, insbesondere des Lungenkreislaufs wesentlich. Mit der intraalveolären Druckerhöhung und dem darauf folgenden Druckanstieg im Lungenkapillargebiet steigt infolge des erhöhten Widerstandes der periphere Venendruck und zwar in direkter Korrelation zum Beatmungsdruck (BARACH 1944, COURNAND et al. 1948, BRÜNER et al. 1955, BÜCHERL 1957, GUYTON 1958, SCHLICHER und BÖHME 1960).Der geringere venöse Rückfluß hat ein kleineres Minutenvolumen zur Folge. Bei intakter Kreislaufregulation kann ein geringer intraalveolärer Überdruck (bis zu etwa 5 cm H_2O) durch periphere Vasoconstriktion und Tachycardie kompensiert werden (MALONEY 1951, POPPELBAUM 1957), so daß bis zu diesem Grenzwert das Minutenvolumen nicht abfällt. Bei eingeschränkter Kreislaufregulation wird dieser Wert schneller überschritten. Unter physiologischen Verhältnissen kommt es bei der Inspiration durch Kapillarerweiterung zur optimalen Füllung der Kapillaren, bei der Exspiration infolge erhöhten intraalveolären Druckes zur Kapillarkompression. Dieser Vorgang kann als physiologischer Druckmechanismus

angesehen werden. Durch künstliche inspiratorische Druckanhebung kann die Kapillarfüllung teilweise gehemmt werden (OPDYKE et al. 1950, SCHLICHER und BÖHME 1960). Durch die rhythmische Drosselung der Kapillaren wird der perivasale Lymphabfluß gesteigert. Beim Lungenödem übersteigt die Transsudation aus den Kapillaren die Rückführungskapazität auf dem Lymphweg (ALTSCHULE 1956). Die ödemhemmende Wirkung der intermittierenden Überdruckbeatmung beruht daher teilweise darauf, daß der Abstrom der Ödemflüssigkeit über die Lymphbahnen beschleunigt wird (CORDELL et al. 1958). Der im Inspirium erhöhte transpulmonale Druck hemmt zusätzlich den Transsudationsdruck zwischen Kapillare und Alveole und bremst dadurch den Flüssigkeitsaustritt aus der Kapillare. Im Inspirium herrscht unter physiologischen Bedingungen ein Unterdruck in der Alveole, der den Ödemaustritt fördert. Das Inspirium ist deshalb nach Ansicht der meisten Autoren die entscheidende Phase für die Überdruckeinwirkung.

Nach BÜCHERL (1957) sinkt das Minutenvolumen bei kontinuierlicher Widerstandsatmung stärker als bei intermittierender Überdruckbehandlung im Inspirium. Ebenso wird im ersten Fall der Sauerstoffbedarf durch die erhöhte Atemarbeit gesteigert. Für anästhesiologische Zwecke kann die intermittierende Überdruckbeatmung so reguliert werden, daß sie möglichst nahe an die physiologischen Verhältnisse herankommt. Der Minutenvolumenabfall kann durch geeignete Regulation von Inspirationsdauer und Exspirationsdauer vermieden werden (KILLIAN und WEESE 1954, BRÜNER et al. 1955, STOFFREGEN 1956, POPPELBAUM 1957). Die früher befürchteten, schädlichen hämodynamischen Effekte werden heute bei bestimmten Kreislaufsituationen therapeutisch ausgenützt; so auch zur Behandlung des toxischen Lungenödems, bei dem eine leichte Senkung des Minutenvolumens von Vorteil ist (BÜHLMANN et al. 1964).

Neben der zeitlichen Relation von In- und Exspirations-

dauer kommt es vor allem auf die Druckcharakteristik an. Bei toxischem Lungenödem muß besonders auf einen schonenden Druckablauf beachtet werden, da die geschädigten Alveolen besonders empfindlich sind. Der Druckanstieg muß daher allmählich erfolgen und nicht stoßweise einsetzen. Da bei Überdruckbeatmung die Residualluft erhöht ist, muß für eine ausreichende Exspirationsdauer gesorgt sein. Am vorteilhaftesten ist dabei ein möglichst steiler Druckabfall mit Beginn der exspiratorischen Phase, dem eine "Atempause" folgt (COURNAND et al. 1948, SEGAL et al. 1954, POPPELBAUM 1957).

Durch Überdruckbeatmung mit Drucksteuerung wird die Lunge solange gebläht, bis das eingestellte Druckmaximum erreicht ist, darauf erfolgt die Exspiration passiv durch die natürlichen Retraktionskräfte von Lunge und Thorax, und zwar um so rascher, je geringer der exspiratorische Widerstand ist (COMROE 1968). Der maximale inspiratorische Druck muß beim toxischen Lungenödem ebenfalls möglichst knapp gewählt werden, um die empfindlichen Alveolen zu schonen (BOCHE et al. 1947, NOE 1963). Er muß andererseits, je nach Druckverlauf, hoch genug sein, um eine ausreichende Ventilation zu gewährleisten (GARDNER 1959). Dasselbe gilt auch für die Beatmungsfrequenz, die im Bereich der physiologischen Atemfrequenz liegen soll. Zur Frage der Höhe des Beatmungsdruckes beim toxischen Lungenödem werden unterschiedliche Angaben gemacht. BARACH et al. (1938) und BOCHE et al. (1947) empfehlen, einen inspiratorischen Maximaldruck von 5 - 8 cm H_2O nicht zu überschreiten. NOE (1963) empfiehlt 5 - 15 cm H_2O inspiratorisch und 5 cm als exspiratorischen Widerstand. SEGAL et al. (1954) und MILLER (1964) sahen bei 15 - 20 cm H_2O keine schädlichen Folgen. BÜHLMANN et al. (1964) beatmeten bei 10 - 15 mm Hg mittlerem Alveolardruck und fanden damit gute Ergebnisse. Sie fanden dabei eine starke Abnahme des Herzminutenvolumens, Senkung des Lungenvenendrucks sowie eine Blutverschiebung aus dem Thorakalraum in die Peripherie, was sich aber offenbar beim toxischen Lungenödem vorteilhaft auswirkte.

Für die Beatmung von Ratten empfahl HOLLDACK (1947) einen Druck bis zu 20 cm H_2O.

Bei anderen Indikationen zur intermittierenden Überdruckbeatmung kommen teilweise wesentlich höhere Druckwerte zur Anwendung. Die Gefahr der Lungenüberdehnung und Alveolarruptur bei Lungen, die nicht so wesentlich pathologisch-anatomisch verändert sind wie die bei Reizgasvergiftungen, wird als viel geringer erachtet.

Eine Anzahl von Autoren (SEGAL et al. 1954, JIMÉNEZ 1957, ANDRIEU et al. 1959, AYRES et al. 1963, 1966), die mit intermittierendem Überdruck behandelten, fanden durchwegs erhöhte Sauerstoffsättigungswerte unter der Beatmung. Die intermittierende Überdruckbehandlung führt bei völlig entspannten Patienten oder bei Narkose zu einer Sauerstoffersparnis, da die Atemarbeit auf ein Minimum reduziert ist (AYRES et al. 1963). Bei Atmung gegen einen respiratorischen Widerstand wird allerdings die Atemarbeit und damit der Sauerstoffverbrauch erhöht.

COURNAND et al. (1948), SEGAL et al. (1954), BRÜNER et al. (1955), STOFFREGEN (1956) betonten die Bedeutung des Druckablaufs und die zeitliche Korrelation beider Atemphasen. Sie kommen übereinstimmend zu der Auffassung, daß die günstigste Druckcharakteristik für die intermittierende Überdruckbeatmung eine Modifikation der normalen Spirometervolumenkurve bei Spontanatmung ist. Diese zeichnet sich durch einenzunächst schnellen, dann langsameren Verlauf der Einatmung aus. Die Ausatmung erfolgt ebenfalls zuerst sehr schnell, dann langsam. Eine echte Atempause zwischen Ein- und Ausatmung findet bei Spontanatmung nicht statt (BRÜNER et al. 1955).

In Anlehnung an diesen Kurvenverlauf wird der Druckablauf für die Beatmung modifiziert. Abgesehen von der Beatmung bei Lungenödemen, wird für andere Indikationen jeder exspiratorische

Widerstand vermieden, so daß sich der mittlere Alveolardruck im Exspirium dem atmosphärischen Druck nähert.

Beim toxischen Lungenödem kann es nach NOE (1963) und BÜHLMANN et al. (1964), wie schon angedeutet, vorteilhaft sein, wenn die Exspiration zusätzlich gegen einen geringen Widerstand erfolgt. Der rasche exspiratorische Druckabfall ist in jedem Fall erforderlich, um die Lunge ausreichend zu entleeren. Darüber hinaus sorgt die erhöhte Luftströmungsgeschwindigkeit für die Beförderung von Sekret aus den Bronchien.

Ebenso wichtig wie die Druckverlaufskurve ist die zeitliche Korrelation beider Atemphasen. Nach BRÜNER et al. (1955) schwankt diese bei Normalatmung in weiten Grenzen, wobei die Exspirationsdauer meist überwiegt. COURNAND et al. (1948) forderten, und später auch SEGAL et al. (1954), BRÜNER et al. (1955), STOFFREGEN (1956), MORGAN et al. (1966), daß die Exspirationsdauer mindestens ebenso lang, besser aber etwas länger als die Inspirationsdauer sein soll. Häufig wurde von diesen Autoren das Verhältnis 1 : 1,25 sec gewählt. COURNAND et al. untersuchten auch einen Druckverlauf in Form einer modifizierten Sinuskurve, die sie für die Beatmung als ungeeignet erachteten. Das bestätigte auch STOFFREGEN. Ungünstig sei vor allem die zu langsam ablaufende Exspiration. Auch MORGAN et al. (1966) beobachteten an oberflächlich narkotisierten Hunden, daß das Schlagvolumen viel weniger abfällt, wenn die Exspirationsdauer doppelt so lang ist wie die Inspirationsdauer, als wenn beide Zeiten gleich groß sind oder das Verhältnis umgekehrt ist. Die Höhe des Beatmungsdruckes wirkt sich nicht so stark auf das Minutenvolumen aus wie die Relation beider Atemphasen.

C. PROBLEMSTELLUNG

Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist die systematische tierexperimentelle Überprüfung des Einflusses der intermittierenden Überdruckbeatmung auf das toxische Lungenödem durch Phosgeninhalation unter Variation folgender Größen:

1. Zeitintervall von beendeter Exposition bis Beatmungsbeginn, Beatmungsdauer und Zeitintervall von beendeter Beatmung bis zur Ödemmessung
2. Beatmungsdruck
3. Beatmungsfrequenz
4. Druckcharakteristik
5. Ödemstärke (Phosgenkonzentration)

Dazu mußte eine Versuchstierart gefunden werden, die präparativ alle Voraussetzungen aufwies und den Einsatz genügend großer Tierzahlen für die statistische Auswertung gestattete. Wenn möglich, sollte die orotracheale Intubation durchgeführt werden. Dazu ist es erforderlich, die Sauerstoffsättigung des Blutes und der Versuchsbedingungen zu prüfen.

D. WIRKUNG DER INTERMITTIERENDEN DRUCKBEATMUNG AUF DIE ENTWICKLUNG DES TOXISCHEN LUNGENÖDEMS NACH PHOSGENINHALATION

I. Methodik

1. a) Apparatur zur Herstellung konstant strömender Phosgen-Luftgemische und zur Exposition der Versuchstiere

Dieser Abschnitt der Anlage ist auf S. 15 schematisch dargestellt. Reines Phosgen wird über ein Feinregulierventil (V_1) aus einer Stahlbombe entnommen und zu einer Telab-Dosierpumpe (P_1) geleitet. Im Nebenschluß ist eine Waschflasche (W_1) mit konz. H_2SO_4 angebracht. Das Feinregulierventil wird so eingestellt, daß geringe Phosgenmengen durch die Schwefelsäure perlen, wodurch angezeigt wird, daß der Telabpumpe Phosgen im Überschuß zugeführt wird. Das überschüssige Phosgen wird über eine Abzugsleitung (A_1) entfernt. Die Phosgenmenge, die durch die Telabpumpe dosiert wird, kann mittels der variablen Hubamplitude und Hubfrequenz eingestellt werden. Die eingestellte Phosgenmenge wird der Mischkugel (M_1) von der Telabpumpe zugeleitet und hier mit 1000 l/min Luft über ein Rotameter R_1 konstant vermischt. In einer weiteren Mischkugel (M_2) wird dieses Phosgen-Luftgemisch nochmals durch 6500 l/min Luft über 2 Rotameter (R_2 und R_3) verdünnt und dann in den Expositionskäfig (E) geleitet. Zur Einstellung der gewünschten Phosgenkonzentration wurde eine Eichkurve aufgestellt. Zwischen der Phosgenkonzentration und der Hubamplitude der Telabpumpe besteht eine lineare Beziehung. Bei konstant 7500 l/min Luftstrom und einer konstanten Hubfrequenz von 12 Hüben/min ist jede beliebige Phosgenkonzentration von 1 - 20 ppm durch Variierung der Hubamplitude einstellbar.

b) Exposition der Versuchstiere in Phosgen

Der Expositionskäfig (E) hat ein Volumen von rund 100 l.

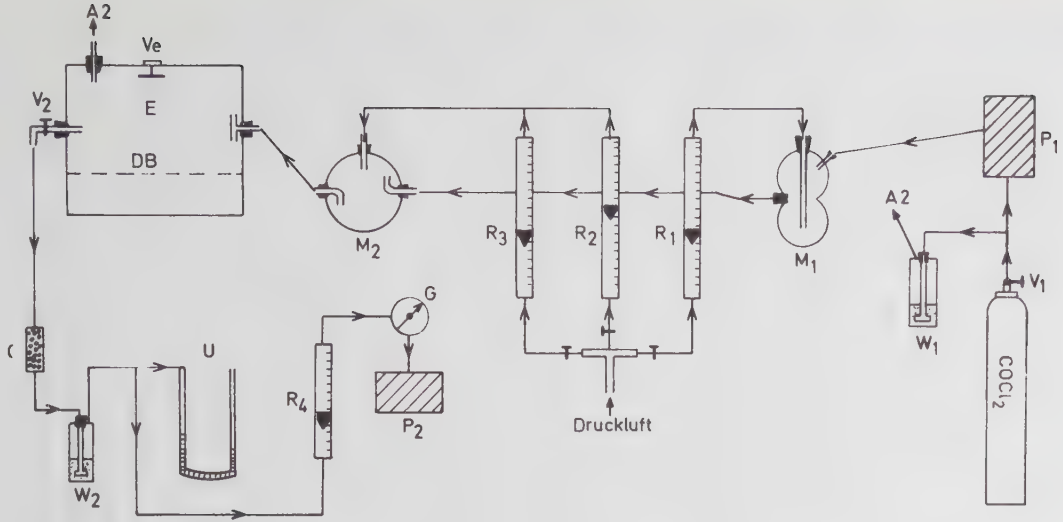


Abb. I: Schematische Darstellung der Apparatur zur Herstellung konstant strömender Phosgen-Luftgemische und zur Exposition der Versuchstiere.

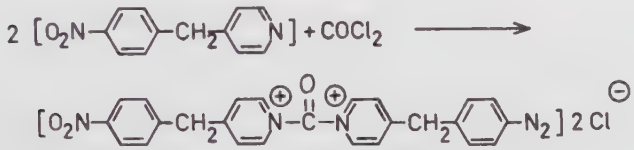
Ein Ventilator (Ve) wälzt das Gas-Luftgemisch um, so daß alle Versuchstiere von der gleichen Phosgenkonzentration erreicht werden. Eine Abzugsleitung (A_2) sorgt dafür, daß das Luftgemisch ständig erneuert wird und konstant bleibt. 4 Ratten werden in einem Drahtkäfig untergebracht, in dem sie nur wenig Bewegungsfreiheit haben. Zwei Käfige mit je 4 Ratten werden auf einen horizontalen Drahtgitterboden (DB) gestellt, der 10 cm über dem Käfigboden angebracht ist, so daß von unten her eine gleichmäßige Belüftung erfolgen kann. An einem Seitenteil des Käfigs ist ein Entnahmeventil (V_2) zur Entnahme der zu analysierenden Gasproben eingebaut. Zunächst wird die Gasprobe durch ein $CaCl_2$-Röhrchen (C) geleitet, da die Versuchstiere die Luftfeuchtigkeit im Käfig erhöhen, welche die chemische Nachweisreaktion stören würde. Bei Abnahme einer Gasprobe wird ein Volumen von 1 l von einer Saugpumpe (P_2) durch eine Waschflasche (W_2) gezogen, die mit 20 ml der Reagenzlösung gefüllt ist. Zur Beobachtung des Unterdrucks ist ein mit Wasser gefülltes U-Rohr im Nebenschluß angebracht. Die aus der Waschflasche gesaugte Luft strömt über ein Rotameter (R_4) und eine Gasstromuhr (G) zur Saugpumpe (P_2).

Vor Versuchsbeginn wird die gewünschte Konzentration im Käfig durch mehrere Vorproben bestimmt. Während der Expositionszeit von 30 min werden im Abstand von 7 min 5 Gasproben entnommen, die erste sofort nach Einschleusen der Versuchstiere, das möglichst rasch erfolgen muß, um einen stärkeren Konzentrationsabfall im Käfig zu vermeiden. Bei der zweiten oder dritten Probe, 7 bzw. 14 min nach dem Einschleusen, hat sich die anfangs eingestellte Konzentration wieder aufgebaut und bleibt bei den folgenden Analysen ziemlich konstant. Die mittlere Phosgenkonzentration während der Exposition wird durch das arithmetische Mittel der 5 Analysen wiedergegeben.

c) Gasanalytische Bestimmung der Phosgenkonzentration

Die von LAMOUROUX (1956) angegebene Methode zur Phosgen-

bestimmung erfaßt kleinste Konzentrationen. Ein definiertes Volumen des Gas-Luftgemisches (1 l) wird durch 20 ml einer 0,1prozentigen Lösung von 4(p)-Nitrobenzylpyridin in 4-Methyl-2-pentanol gezogen. Phosgen reagiert bei Zimmertemperatur mit der aromatischen Nitroverbindung zu einem beständigen gelben Farbkomplex.



Solange das Reagenz im Überschuß vorhanden ist, erfolgt keine Störung der Reaktion durch HCL. Die Intensität der Gelbfärbung entspricht quantitativ der Phosgenkonzentration. Sie wird kolorimetrisch bei 440 nm gemessen. Bei Gegenwart von Wasserdampf erhält man zu niedrige Ergebnisse, weil dieser die Reaktion stört. Wie schon erwähnt, wird die Gasprobe deshalb zuerst durch ein $CaCl_2$-Röhrchen (C) geleitet. Der Farbstoffkomplex erreicht erst nach 10 - 15 min sein Maximum und bleibt dann über 3 Std stabil. 4,058 mg/m^3 $COCl_2$ entsprechen 1 ppm $COCl_2$ Luft bei 24° C und 760 mm Hg.

2. a) Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten männliche Ratten vom Stamm WISTAR (Züchter: P.Bäumler, Wolfratshausen) mit Körpergewichten von 320-350 g. Zur trachealen Intubation sind möglichst große Ratten zweckmäßig. Sie wurden in einem

Klimaraum bei 23°C und 70 % relativer Luftfeuchtigkeit gehalten und erhielten als Nahrung Standardfutter und Leitungswasser. Um die Streuung möglichst klein zu halten, wurden für jeden Versuch nur Tiere einer Sendung verwendet.

b) Narkose und kontrollierte Erwärmung der Versuchstiere

Zur Tracheotomie und Beatmung müssen die Versuchstiere narkotisiert werden. Die Narkose soll tief genug sein und genügend lange andauern. Für die vorliegenden Untersuchungen war eine Narkosedauer von 5 Stunden erforderlich. In orientierenden Vorversuchen erwies sich die Kombination eines Kurznarkoticums (Pentobarbital) mit einem protrahiert wirkenden Narkoticum (Chloralose) als vorteilhaft. Das Kurznarkoticum war notwendig, da die Resorption von Chloralose so langsam erfolgt, daß erst nach 30 - 40 min die Wirkung eintritt. Diese Phase wurde durch die nach wenigen Minuten eintretende und 5 - 10 Minuten anhaltende, tiefe Betäubung mit Hilfe des Pentobarbitals überbrückt. Da nach Ende der Exposition bis zum Beatmungsbeginn wenigstens 60 min für die Narkotisierung und Tracheotomie zur Verfügung standen, wurde folgendermaßen verfahren:

Eine Stunde vor Beatmungsbeginn wurden sofort 55 mg/kg Körpergewicht Chloralose-Urethan-Lösung körperwarm allen Versuchstieren i.m. injiziert. Nach 30 min erhielten die Versuchstiere 20 mg/kg Körpergewicht Pentobarbital i.p. In den folgenden 25 Minuten wurde die Tracheotomie durchgeführt, so daß 60 Minuten nach Einleitung der Narkose mit der Beatmung begonnen werden konnte.

Die Herstellung der Chloralose-Urethanstammlösung erfolgte nach Angaben von STRAUB und TRIENDL (1937).

8 g Chloralose und 40 g Urethan wurden mit 100 ml Aqua dest. versetzt und auf Körpertemperatur erwärmt. Der Urethanzusatz fördert die Lösungsbedingungen für die schwer lösliche

Chloralose; die vollständige Lösung wird aber erst bei Erwärmung auf Körpertemperatur erreicht. Um Ratten in einen 5-stündigen Schlaf zu versetzen, erwies sich die Dosierung von 55 mg/kg Körpergewicht als notwendig, eine Menge, die in 1,0 ml/kg der Stammlösung enthalten ist. Die 2 1/2-fache Verdünnung mit Wasser wurde als gebrauchsfertige Lösung verwendet, von der 1,0 ml 22 mg Chloralose entsprachen.

Unbehandelte männliche Ratten haben eine durchschnittliche rektale Körpertemperatur von 37,5 - 38,0°C. Unter der Wirkung von Chloralose fiel die Rektaltemperatur in den ersten 30 min nur leicht. Mit Einsetzen der Pentobarbitalwirkung sank sie innerhalb von 15 min bis auf etwa 33°C. Deshalb wurden die Versuchstiere sofort nach der Pentobarbitalinjektion auf folgende Weise erwärmt und die Rektaltemperatur kontrolliert:

Das auf Seite 23 beschriebene Ringsystem zur Beatmung wird mit den Versuchstieren auf zwei Gummiwärmflaschen gebettet, die in einem flachen Behälter untergebracht werden. Die Wärmflaschen werden mittels eines Umlauf-Ultrathermostaten (System Höppler) von auf 40°C erwärmtem Wasser durchströmt. Die Versuchstiere werden in horizontaler Rückenlage auf die mit Zellstoff bedeckten Wärmflaschen gelegt. Die kontinuierliche, rektale Temperaturmessung erfolgte über Thermofühler eines elektronischen Temperaturmeßgeräts der Firma Ultrakust, das eine Meßgenauigkeit von 1/10°C besitzt. - Mit Hilfe dieser Wärmevorrichtung konnte die Rektaltemperatur zwischen 37 und 38°C konstant gehalten werden.

c) Tracheotomie und intratracheale Intubation

Die Versuchstiere können durch intratracheale Intubation am zweckmäßigsten beatmet werden. Die Tracheotomie an der Ratte bereitet keine technischen Schwierigkeiten (THER 1965). Am narkotisierten Tier wird ein etwa 2 cm langer, medianer

Hautschnitt in Höhe der Schilddrüse angelegt. An deren unterem Rand werden Halsfascien und Halsmuskulatur in der Medianlinie stumpf durchtrennt bis die Trachea sichtbar wird. Die Hautgefäße bluten nur wenig und bei stumpfer Präparation werden Blutungen vermieden, die sonst wegen der Aspirationsmöglichkeit nach der Tracheotomie zu fürchten sind. Die Trachea wird sodann luxiert und darunter ein Faden , zur späteren Ligatur um die Trachealkanüle, durchgezogen. Zwischen zwei Knorpelspangen wird die Trachea zu 3/4 ihres Durchmessers quer incidiert, die eingefettete Trachealkanüle 1,5 cm weit eingeführt und durch die Ligatur an der Trachea befestigt. Die Trachealkanüle, die nach Angaben von THER (1965) entwickelt wurde, besteht aus einem 3 cm langen PVC-Schlauch von 2,1 mm lichter Weite und 2,5 mm Außendurchmesser. Darüber wird das 3,0 cm lange Endstück eines Nelatonkatheters geschoben, dessen weiter Teil

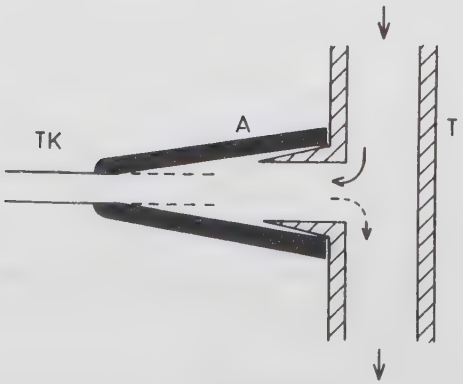


Abb. II: Schematische Darstellung des Trachealkatheters mit Ansatz-T-Stück des Ringsystems (vgl. Abb. III, S. 24)

über das Ansatzstück des T-Stückes gezogen werden kann (vgl. Abb. II). - Die Operationswunde wird mit chirurgischen Wundhaken verschlossen.

d) Bestimmung des Lungenödems und statistische Auswertung der Versuchsergebnisse

Das Präparationsverfahren wird standardisiert, um die Streuung möglichst einzuschränken.

Nach Eröffnung des Thorax wird die Lunge vorsichtig freipräpariert. Die Trachea wird knapp unterhalb des Larynx durchtrennt, zusammen mit dem Ösophagus gefaßt und die Lunge samt Herz und Thymus vorsichtig entfernt. Dabei bleibt die Trachealkanüle in der Trachea und wird erst anschließend unter gleichzeitigem Abtrennen herausgezogen. Dann werden nur Herz und Thymus sowie gröberes Fettgewebe abpräpariert. Weder Trachea noch Lunge dürfen bei der Präparation verletzt werden, um einen Verlust von Ödemflüssigkeit zu vermeiden. Blut und Koagula werden mit Filterpapier abgetupft. Dann wird ein feines Häckchen an der Trachea befestigt und das Präparat gewogen. Anschließend erfolgt die sofortige Einfrierung auf $-18^{\circ}C$ für 24 Std, bevor das Präparat für weitere 24 Std in einem Vakuumexsiccator über P_2O_5 in etwa 10^{-1} mm Hg gefroren getrocknet wird.

Gewogen wird der gesamte Feuchtigkeitsgehalt der Lunge. Der Zuwachs über den normalen Wassergehalt gilt als Lungenödem.

Die Berechnung des Mittelwertes $\bar{x}$, dessen mittlere Abweichung, ε die Streuung der Einzelwerte x und des Parameters t der Studentverteilung erfolgt für n Einzelwerte nach den Formeln:

$$\bar{x} = \frac{\Sigma x}{n}$$

$$\varepsilon = \pm \frac{\Sigma (x-\bar{x})^2}{n(n-1)}$$

$$\delta = \pm \frac{\Sigma (x-\bar{x})^2}{n-1}$$

$$t = \sqrt{\frac{\bar{x}_1-\bar{x}_2}{\varepsilon_1{}^2+\varepsilon_2{}^2}}$$

Die p-Werte zur Beurteilung der Signifikanz sind tabellarisch erfaßt. Formeln und Signifikanzschranken sind, zum Teil in den Symbolen verändert, den Geigy-Tabellen (1969) entnommen.

Die relative Ödemhemmung wird nach folgender Formel bestimmt:

$$\frac{(\bar{x}_1-\bar{x}_o) - (\bar{x}_2-\bar{x}_o)}{\bar{x}_2-\bar{x}_o} \cdot 100 = \% \text{ Ödemhemmung}$$

Die Differenz aus Mittelwert der Kontrollen ($\bar{x}_2$) und mittlerem Leerwert ($\bar{x}_o$) wird von der Differenz aus Mittelwert der behandelten Versuchstiere ($\bar{x}_1$) und mittlerem Leerwert subtrahiert.

Der mittlere Leerwert ist der normale Wassergehalt der Lungen aus einer Anzahl (n=15) von Versuchstieren.

$$\bar{x} = \frac{\Sigma x_o}{n} \qquad \bar{x} = 3{,}644 \pm 0{,}201 \text{ g/kg } H_2O$$

3. Apparatur zur intermittierenden Überdruckbeatmung der Versuchstiere

Die meisten in der Pharmakologie angewandten Methoden zur künstlichen Beatmung von Versuchstieren sind Überdruckverfahren. Man unterscheidet zwischen kontinuierlicher und intermittierender Überdruckbeatmung, die unterschiedliche Auswirkungen auf den Lungenkreislauf haben (KOCH 1957, THER 1965).

Zur Erzeugung von intermittierenden Druckperioden wurde folgende einfache Beatmungsvorrichtung konstruiert.

Wie in Abb. III schematisch dargestellt ist, wird ein definiertes Durchflußvolumen aus einer Druckluftleitung über ein Rotameter (R) und ein nebengeschlossenes Wassermanometer (M) zu einem Ringsystem aus PVC-Schlauch geleitet.

Ein Teil der Druckluft wird über ein T-Stück zu einer Marey'schen Kapsel (MK) abgezweigt, deren Exkursionen über ein Hebelsystem auf ein Kymographion (Ky) übertragen werden. An diesem befindet sich außerdem eine Vorrichtung zur Zeitschreibung (Z).

Die Druckluft tritt durch ein T-Stück (E) in den Ring ein und verteilt sich gleichmäßig nach beiden Ringhälften. Auf beiden Seiten sind in gleichen Abständen je zwei kleinere T-Stücke eingefügt, die kurze, kleinkalibrige, konisch zugeschliffene Ansatzstücke (AS) zum Anschluß der Trachealkatheter haben. Die Ansatzstücke müssen möglichst klein sein (3,5 mm lichte Weite und 10 mm Länge), um den Totraum klein zu machen (vgl. Abb. II, S. 20). Der Druckluftaustritt (A) befindet sich gegenüber der Eintrittsstelle (E) des Ringsystems. Von hier führt ein kurzer, elastischer Siliconschlauch (Sch) von 0,4 cm lichter Weite zur Unterbrechervorrichtung (UV), die in Abb. IV vergrößert dargestellt ist. Auf der mit einstellbarer Geschwindigkeit rotierenden

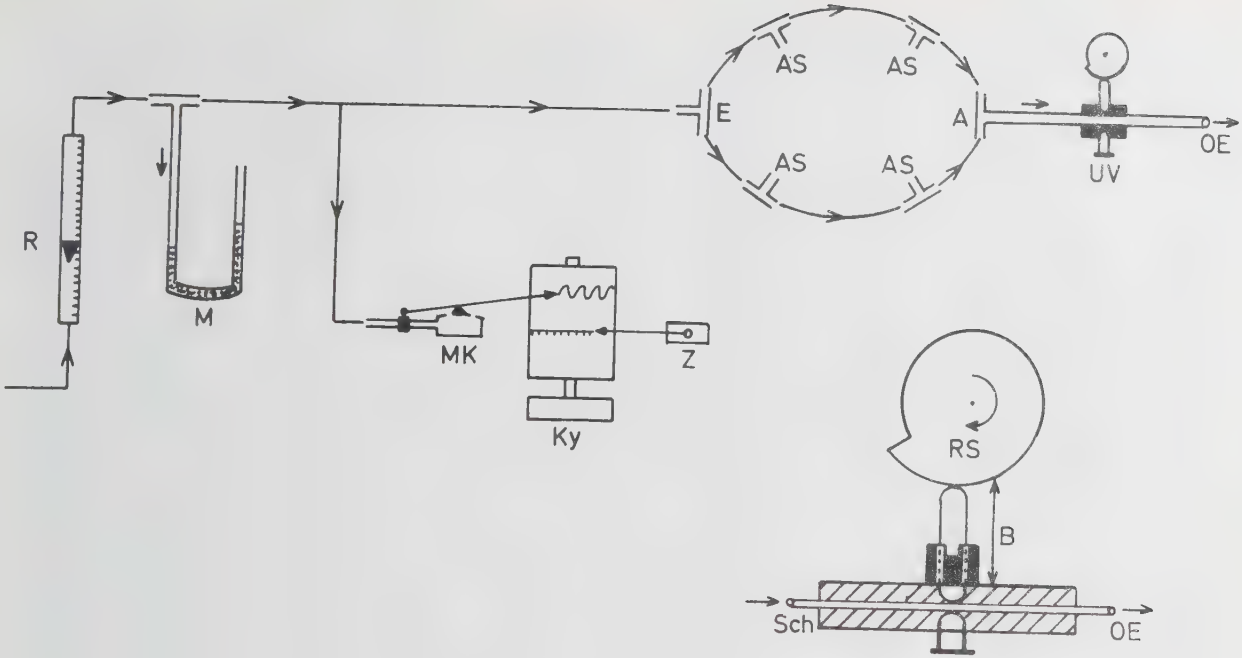


Abb. III: Schematische Darstellung der Apparatur zur intermittierenden Überdruckbeatmung der Versuchstiere.

Achse ist eine Scheibe (RS) aus PVC-Material von besonderer Form befestigt. Diese schleift derart über einen beweglichen Metallbolzen (B), daß dieser den darunterliegenden Siliconschlauch intermittierend komprimiert. Dadurch kommt eine ventilartige Wirkung zustande, wobei der Strömungswiderstand je nach Kompressionsgrad laufend verändert wird. Der Siliconschlauch bleibt am freien Ende zum Druckluftaustritt offen (OE).

Der Druckablauf wird durch die Form der rotierenden Scheibe bestimmt. In den vorliegenden Versuchen wurden 3 Typen des Druckablaufs angewendet und dazu die adäquaten Scheibenformen entwickelt. Die Abb.IV veranschaulicht die Druckabläufe mit den entsprechenden Scheibenformen; in der schematischen Darstellung des Druckablaufs je eines Atemzyklus sind Basisdruck (a), Druckwellenamplitude (b) und die zeitliche Korrelation beider Atemphasen eingezeichnet.

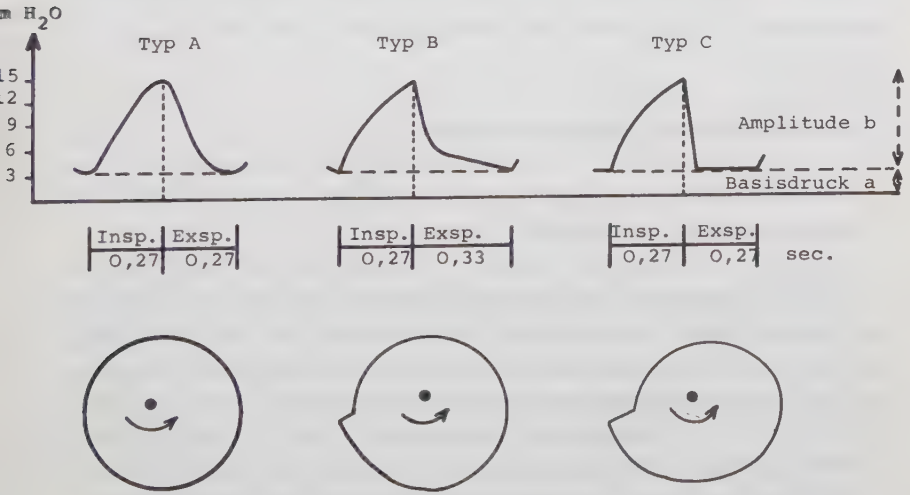


Abb. IV: Schematische Darstellung der Druckablaufstypen und der Scheibenformen

Der Druckablauf Typ A wird durch eine kreisrunde, exzentrisch auf der rotierenden Achse angebrachte Scheibe erzeugt. Der Druckablauf Typ B und Typ C entsteht durch einander ähnliche Scheibenformen, die aber verschieden groß und unterschiedlich zentriert sind.

Der kontinuierliche Basisdruck (a = 3 cm H_2O) wurde als konstante Größe eingestellt. Der wirksame maximale inspiratorische Druck summiert sich aus dem Basisdruck a und der aufgesetzten Amplitude b. Der Druckabfall in der Exspiration kann nur bis auf das Niveau des Basisdruckes erfolgen.

Beim sinusförmigen Typ A beträgt das Zeitverhältnis 0,27 : 0,27 sec. Der Typ B stellt die schon besprochene, modifizierte Spirometervolumenkurve bei Normalatmung dar. Das Zeitverhältnis ist dabei zugunsten der Exspiration verschoben (0,27 : 0,33 sec). Der Typ C unterscheidet sich vom Typ B durch den noch schnelleren, steilen Druckabfall in der exspiratorischen Phase und durch das Zeitverhältnis (0,27 : 0,27 sec).

Druckeinstellung und Registrierung

Zur Einstellung und Messung eines bestimmten Beatmungsdruckes wird folgendermaßen verfahren:

Die rotierende Scheibe und damit der Metallbolzen werden auf einen Punkt gestellt, bei dem der Schlauch nicht komprimiert wird. Dann kann der kontinuierliche, minimale Staudruck im System am Wassermanometer abgelesen werden. Dazu muß das System in allen Abschnitten geschlossen sein, mit Ausnahme des freien offenen Endes des Siliconschlauchs. Der Staudruck beträgt bei 2,9 l/min Durchflußvolumen wegen des geringen Querschnitts des Siliconschlauchs und des dadurch bedingten Strömungswiderstandes 3,0 cm H_2O. Dieser Druck wird bei jedem

Versuch als konstanter Basisdruck (a) eingestellt und entspricht dem konstanten Exspirationswiderstand der beatmeten Versuchstiere.

Wird nun der Schlauch durch den Metallbolzen intermittierend komprimiert, so bauen sich auf dem Basisdruck (a) Druckwellen auf. Da der Gipfeldruck einer Druckwelle nicht direkt an der träge pendelnden Wassersäule abzulesen ist, wird er aus der Exkursion des Schreibezeigers der Marey'schen Kapsel bestimmt. Mittels einer Eichkurve, in der jedem Zeigerausschlag ein bestimmter Druckwert in cm Wassersäule zugeordnet ist, kann jedes Exkursionsmaximum in cm Wassersäule ausgedrückt werden.

4. Kontinuierliche oximetrische Messung der relativen Sauerstoffsättigung nach Phosgeninhalation

Nach Ansicht vieler Autoren (SEGAL et al. 1954, JIMÉNEZ 1957, AYRES et al. 1963, BÜHLMANN et al. 1964) steigt die Sauerstoffsättigung unter intermittierender Überdruckbeatmung an. Um eine ausreichende Sauerstoffversorgung der Versuchstiere zu gewährleisten und zu überprüfen, ob die Sauerstoffsättigung auch unter den hier gegebenen Versuchsbedingungen ansteigt, wurde diese auf folgende Weise bestimmt.

NILSON (1956) beschrieb ein linear anzeigendes Oximeter, das von der Firma Atlaswerke, Bremen, hergestellt wird, mit dem Veränderungen der Sauerstoffsättigung unblutig gemessen werden können. Für viele Fragestellungen, so auch für die vorliegenden Untersuchungen, genügt eine relative Anzeige des Oximeters, ohne daß eine Ablesung der tatsächlichen absoluten Werte notwendig ist.

Das Gerät zeigt die Sauerstoffsättigung linear an, was durch Messung der Leerlaufspannung von Selen-Fotoelementen ermöglicht wird, die, wie die Sättigung, dem Logarithmus der

Lichtintensität proportional sind. Die Eichung wird, für jede Untersuchung gesondert, ohne Blutentnahme durchgeführt. Die Anordnung enthält eine hydraulisch betätigte Kompressionsvorrichtung, die den Abfall der Sauerstoffsättigung im okkludierten Gewebsbezirk zu messen gestattet. Der mittlere Fehler beträgt nach Untersuchungen von NILSON bei 90 % Sättigung ± 2,9, bei 75 % ± 4,4 und bei 50 % ± 7,7 Sättigungsprozente.

Die Kompressionsvorrichtung wird bei Messungen am Menschen dem Ohrläppchen aufgesetzt und wird deshalb "Ohreinheit" genannt. Bei Ratten wurde die Messung an einer enthaarten Bauchhautfalte vorgenommen. Als willkürlich gewählter Bezugswert werden vor Beatmungsbeginn auf der Eichskala 50 Sättigungsprozente eingestellt und Abweichungen von diesem Wert unter der Beatmung fortlaufend nach jeder Minute registriert. Der Verlauf der Sauerstoffsättigung und der variierten Versuchsbedingungen wurde an insgesamt 16 Versuchstieren je 1 Stunde lang gemessen. Es ergaben sich unter der Beatmung durchwegs Zunahmen der Sättigungsprozente, die sich zwischen 10 % und 40 % bewegten. Die Unterschiede der Ergebnisse bei variierten Versuchsbedingungen (Beatmungsdruck und Frequenz, Zeitintervall zwischen Exposition und Beatmungsbeginn) waren insgesamt nur gering und ließen keinen Rückschluß auf optimale Versuchsbedingungen zu. Man kann aber auf Grund der Untersuchungen annehmen, daß die intermittierende Überdruckbeatmung mit atmosphärischer Luft eine reduzierte Sauerstoffsättigung anzuheben vermag. Ein die Sauerstoffversorgung der Gewebe beeinträchtigender Effekt der intermittierenden Überdruckbeatmung ließ sich jedenfalls ausschließen.

II. Versuchsergebnisse

1. Ausbildung des Lungenödems in Abhängigkeit von der Zeit nach der Exposition in Phosgen

Um Aufschluß über den Verlauf der Lungenödementwicklung nach einer Exposition in Phosgen zu erhalten, wurden 30 Ratten in 8,6 ppm $COCl_2$ 30 min exponiert und die Lungen von je 5 Ratten in folgenden Zeitabschnitten präpariert:

Exposition - 3 Std - 4 1/2 Std - 6 1/2 Std - 7 1/2 Std - 9 Std - 12 Std

In der Abbildung 1 ist als Ausgangswert zum Zeitpunkt der beendeten Exposition das durchschnittliche normale Lungengewicht (3,64 g/kg Körpergewicht) eingezeichnet. Auf der Ordinate ist der relative Wassergehalt der Lungen in g/kg Körpergewicht mit der Standardabweichung wiedergegeben. Auf der Abszisse sind die Stunden nach beendeter Exposition aufgetragen.

Bis zum 3-Stundenwert und auch nach 4 1/2 Stunden entwickelt sich das Lungenödem langsam. Von 4 1/2 bis 6 Stunden steigt die Kurve steiler an. Von 6 1/2 bis 7 1/2 Stunden starben 3 Ratten, so daß der Mittelwert dadurch verfälscht wird und zu hoch liegt. Deshalb wurde außerdem der Mittelwert der 2 überlebenden Ratten eingetragen, der wegen der Selektion knapp unter dem 6 1/2-Stundenwert liegt. Nach 9 Stunden und 12 Stunden nimmt das Lungenödem nur noch geringfügig zu.

2. Optimaler Zeitpunkt für den Beatmungsbeginn, die Beatmungsdauer und die Präparation der Versuchstiere

In den nun folgenden Versuchen wurden stets 8 Ratten (4 behandelte und 4 Kontrolltiere) für je einen Versuch verwendet (vgl. auch auf Seite 16).

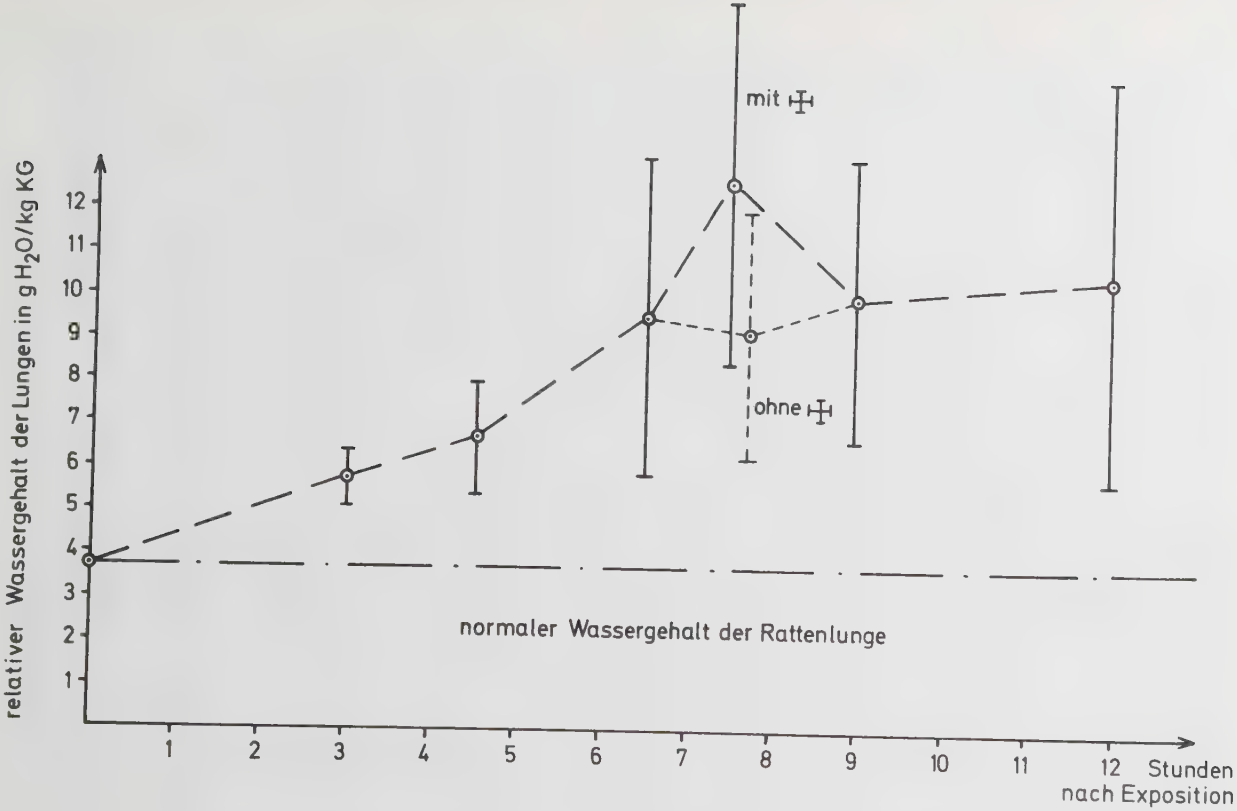


Abb. 1: Ausbildung des Lungenödems in Abhängigkeit von der Zeit nach Exposition der Versuchstiere in Phosgen.

Alle Zeitintervalle werden auf den Zeitpunkt der beendeten Exposition bezogen. Betrachtet man den Kurvenverlauf in Abbildung 1, so wird verständlich, daß es von ausschlaggebender Bedeutung ist, in welcher Phase die Ödementwicklung durch Beatmung beeinflußt wird. Neben Beatmungsbeginn und Beatmungsdauer wird der Zeitpunkt der Tötung variiert.

Da die optimalen Bedingungen der übrigen Faktoren anfangs nicht bekannt waren, mußten zunächst hypothetische Werte angesetzt werden, die sich in orientierenden Vorversuchen als zweckmäßig erwiesen haben. Bei einer sinusförmigen Druckcharakteristik (Typ A) ergaben sich bei 9,4 cm H_2O Beatmungsdruck und einer Beatmungsfrequenz von 90 Atemstößen/min die besten Ergebnisse. Die zur Exposition verwendete Phosgenkonzentration betrug durchschnittlich 8,6 ppm. Sie wurde so gewählt, daß die Dosis noch subletal war, aber bereits ein mittelgradiges Lungenödem hervorrief (Abb. 2). Als Beatmungsdauer kamen 1 Stunde und 2 Stunden in Betracht.

In Abbildung 2 wird in Prozenten die Ödemhemmung nach oben und die Ödemverstärkung nach unten aufgetragen. Ein Säulenpaar stellt je einen Versuch dar. Die schwarz gezeichneten Säulen stellen die beatmeten Gruppen dar, die weißen Säulen die Kontrollgruppen. Die Höhe der Säulen gibt den Mittelwert der relativen Wassergehalte der Lungen einer Gruppe an.

Die prozentualen Werte der Ödemhemmung oder Ödemverstärkung sind durch kleine Kreise markiert. Diese Werte der einzelnen Versuche sind durch eine gestrichelte Linie miteinander verbunden. Daran kann man die Tendenz der Ödementwicklung bei Änderung der Bedingungen erkennen. Zu jedem Versuch sind die Zeitintervalle ab beendeter Exposition angegeben. Die Intervalle sind in Stunden eingezeichnet, die Beatmungsdauer ist als Säule in der Zeitskala dargestellt.

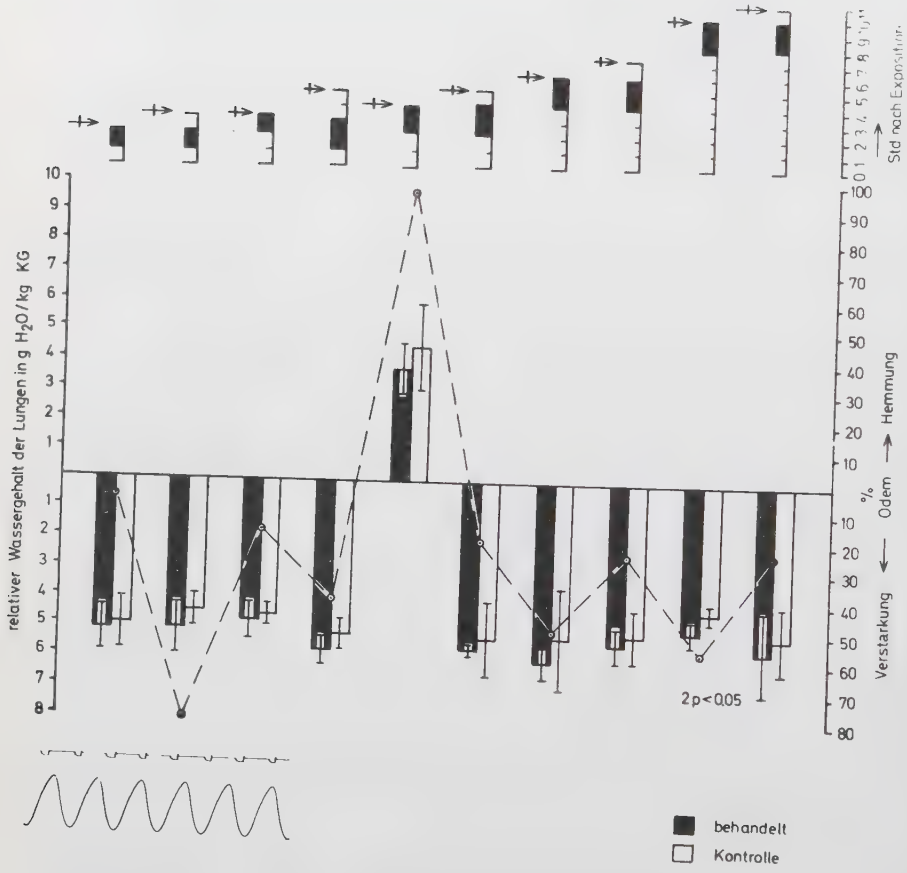


Abb. 2: Einfluß des Beatmungsbeginns auf das Ödem.
Konstante Größen: Amplitude (6,4 cm H_2O); Basisdruck (3,0 cm H_2O); Frequenz (90/min); Ödem (8,6 ppm $COCl_2$); Druckablauf (Typ A). - variiert: Beginn der Beatmung

In der Abbildung 2 sind die Versuche so gestaffelt, daß die Beatmungszeit zunächst in die Frühphase der Ödementwicklung (1. bis 2. Stunde nach Exposition) fällt. Bei den ersten drei Versuchen wurde 1 Stunde lang beatmet, bei den folgenden jeweils 2 Stunden. Die Beatmungszeit wurde dann stufenweise in spätere Phasen der Ödementwicklung verlegt. Um zu prüfen, ob nach Beendigung der Beatmung eine Hemmung oder Verstärkung reversibel ist, wurde bei jedem Versuch einmal sofort nach beendeter Beatmung getötet; im jeweiligen folgenden Versuch wurde der Tötungstermin nach der Beatmung um 1 bzw. 2 Stunden verschoben.

Betrachten wir nun die Versuche nach diesen Gesichtspunkten im einzelnen, so ergibt der erste und dritte Versuch eine etwa gleich große, leichte Ödemverstärkung. Im zweiten Versuch ist gegenüber dem ersten die Verstärkung deutlicher ausgeprägt; ebenso auch im vierten gegenüber dem dritten Versuch. Noch deutlicher wird der ödemverstärkende Effekt durch die spätere Tötungszeit beim fünften und sechsten Versuch. Beim fünften Versuch ist der optimale Beatmungstermin mit 61 % Hemmung erreicht. Der hemmende Effekt ist reversibel, da im sechsten Versuch die Hemmung in eine Verstärkung umschlägt.

Bei den folgenden vier Versuchen wird die Beatmungszeit in die Phasen der maximalen Ödemausbildung verlegt. Es resultieren daraus durchwegs Ödemverstärkungen. Im Gegensatz zu den obigen Versuchen ändert sich der Effekt bei verzögertem Tötungstermin. Die Verstärkung wird hierbei geringer. Nach diesen Versuchen ist die ödemhemmende Wirkung der Druckbeatmung auf einen engen Zeitraum beschränkt, nämlich auf die 2. bis 4. Stunde nach der Exposition. Der Effekt ist reversibel. In allen übrigen Zeitabschnitten bewirkt die Beatmung eine mehr oder minder große Ödemverstärkung. Allerdings sind die Unterschiede mit einer Ausnahme (Ödemverstärkung im neunten Versuch) nicht signifikant.

Im folgenden soll untersucht werden, ob das gefundene, für die Beatmung optimale Zeitintervall auch bei geänderter Druckcharakteristik gilt (vgl. Abb. 4, Typ C). Das wird im zweiten Versuch tatsächlich bestätigt. Zur besseren Übersicht werden schon an dieser Stelle die erst in späteren Kapiteln zu besprechenden optimalen Druckwerte und Frequenzen zugrunde gelegt. Diese sind in den Abbildungen 3 und 4 eingetragen.

In Abbildung 3 werden die zeitlichen Beziehungen mit einer weiteren Druckcharakteristik (Typ B) untersucht. Der Tötungstermin sollte zunächst konstant nach 5 Stunden liegen. Die Beatmungszeit wurde stufenweise um je 1 Stunde verschoben. Dabei fanden sich durchwegs Ödemverstärkungen (erster, zweiter, dritter und fünfter Versuch). Wurden die Ödeme aber beim dritten Versuch sofort nach beendeter Beatmung gemessen, so ergab sich eine signifikante Ödemhemmung. Das optimale Intervall bei sofortiger Tötung gilt also auch für diesen Drucktyp. Die Ödemhemmung ist ebenfalls reversibel (dritter und vierter Versuch). Bei Anwendung der Druckcharakteristik Typ C ergaben sich bei den entsprechenden Intervallen ähnliche Ergebnisse (Abb. 4) wie bei der Druckform (Abb. 2, Typ A). Die Ödemhemmung ist hierbei nicht signifikant, dagegen die Ödemverstärkung im dritten Versuch. Die prozentualen Werte schwanken stärker als bei den anderen Druckformen.

3. Optimaler Beatmungsdruck

Nachdem die für die Beatmung zweckmäßigsten zeitlichen Bedingungen bekannt sind, werden diese bei der Untersuchung der Druckverhältnisse zugrunde gelegt. Als Beatmungsfrequenz wird der hypothetische Wert, 90 Atemstöße pro min, verwendet. Die drei verschiedenen Druckcharakteristiken werden zunächst gesondert betrachtet.

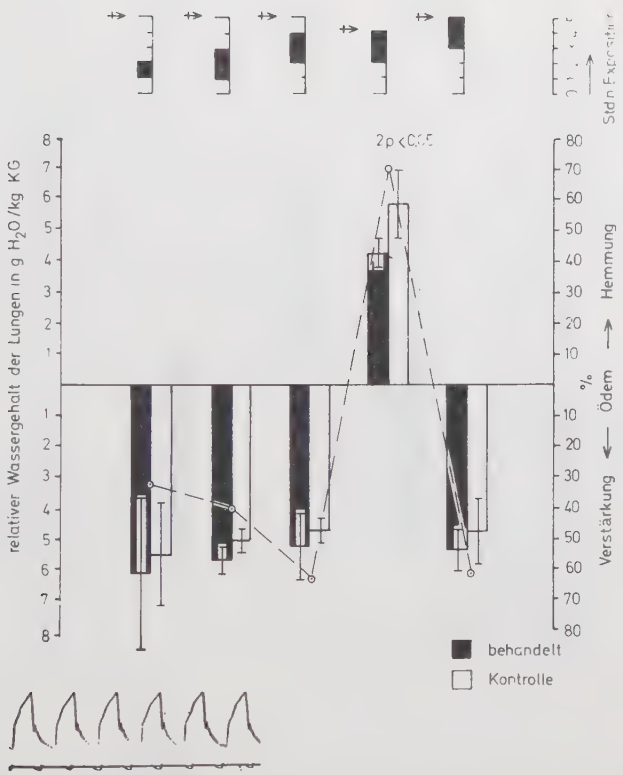


Abb. 3: Einfluß des Beatmungsbeginns auf das Ödem. Konstante Größen: Amplitude (6,8 cm H_2O); Basisdruck (3,0 cm H_2O); Frequenz (90/min); Ödem (8,6 ppm $COCl_2$); Druckablauf (Typ B). - variiert: Beginn der Beatmung

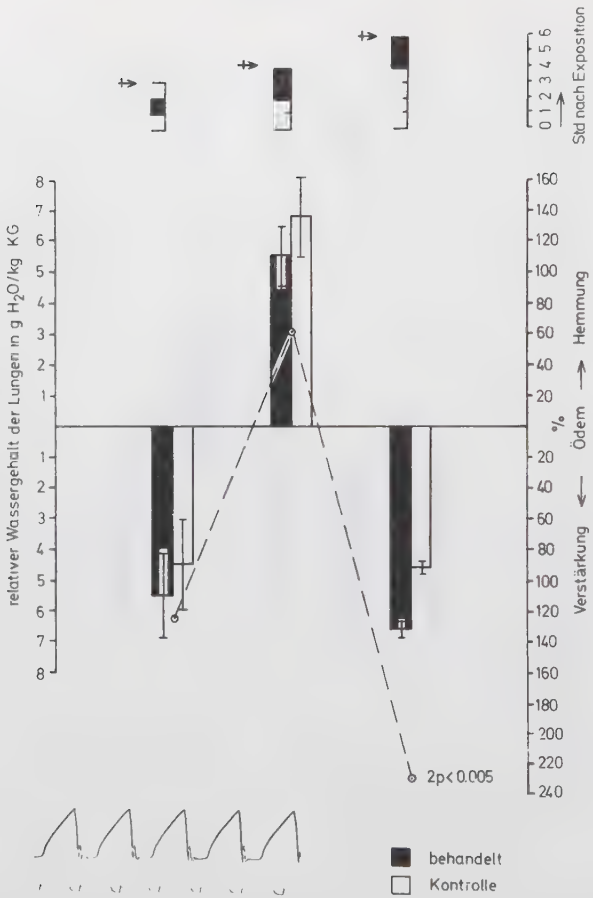


Abb. 4: Einfluß des Beatmungsbeginns auf das Ödem. Konstante Größen: Amplitude (10,3 cm H_2O); Basisdruck (3,0 cm H_2O); Frequenz (90/min); Ödem (8,6 ppm $COCl_2$); Druckablauf: (Typ C). - variiert: Beginn der Beatmung

Druckcharakteristik Typ A (Abb. 5):

Der minimale Beatmungsdruck beträgt 7 cm H_2O. Unterhalb dieses Wertes beginnen die Ratten infolge ungenügender Ventilation spontan zu atmen. Erhöht man den Druck auf 9,4 cm H_2O, so wird die Ödemhemmung von 60 % auf 95 % verbessert. Bei weiterer Erhöhung auf 11,1 cm H_2O fällt sie auf 63 %. Eine weitere Steigerung des Druckes auf 13,8 cm H_2O bewirkt eine signifikante Ödemverstärkung. Die Ergebnisse der ersten drei Druckstufen waren nicht signifikant.

Druckcharakteristik Typ B (Abb. 6):

Der mindeste zur künstlichen Beatmung erforderliche Druck beträgt bei dieser Druckform 9,3 cm H_2O. Bei Erhöhung auf 9,8 cm H_2O steigt die hemmende Wirkung von 17 % auf 71 % und wird signifikant. Auf weiteren Druckstufen, 11,3 cm und 13,5 cm H_2O, folgen geringere Hemmwirkungen. Während beim Typ A ein Druck von 13,8 cm H_2O das Ödem verstärkt, wirken beim Typ B 13,5 cm H_2O noch hemmend. Bei 15,1 cm H_2O schlägt die Hemmung in eine signifikante Verstärkung um, bei 17,0 cm H_2O ist diese nicht signifikant.

Druckcharakteristik Typ C (Abb. 7):

Abweichend vom Typ A und B liegt der Mindestdruck beim Typ C auf höherem Niveau, nämlich bei 13,3 cm H_2O. Bei 15,5 cm H_2O ergibt sich bereits eine Verstärkung, die sich bei weiterer Druckerhöhung auf 17,6 und 20,0 cm H_2O nur unwesentlich verändert. Der Druckbereich mit hemmender Wirkung ist beim Typ C kleiner als beim Typ A und B.

Einige Versuche, die schon in früheren Abbildungen eingetragen wurden, sind mit einigen Versuchen der Abbildungen 5 bis 7 identisch.

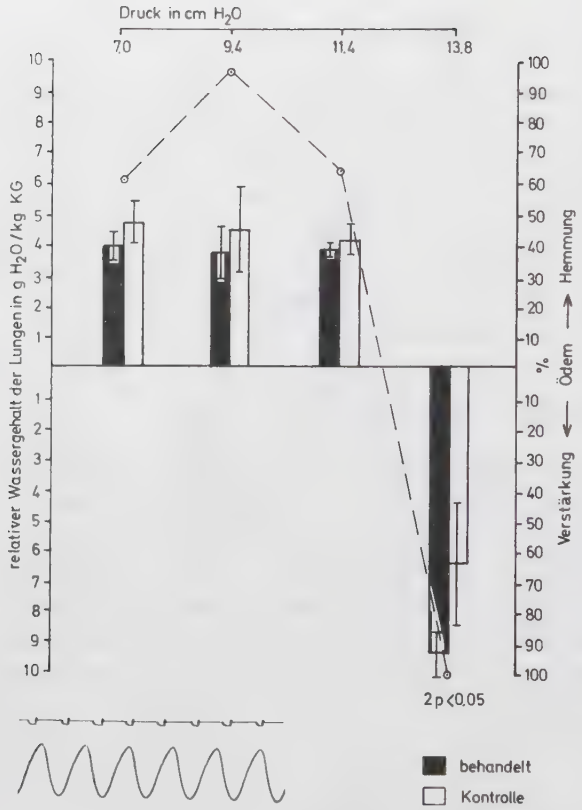


Abb. 5: Einfluß des Beatmungsdruckes auf das Ödem.
Konstante Größen: Beginn der Beatmung (nach 2 Stunden);
Frequenz (90/min); Ödem (8,6 ppm $COCl_2$); Basisdruck (3,0 cm H_2O);
Druckablauf: (Typ A). - variiert: Beatmungsdruck

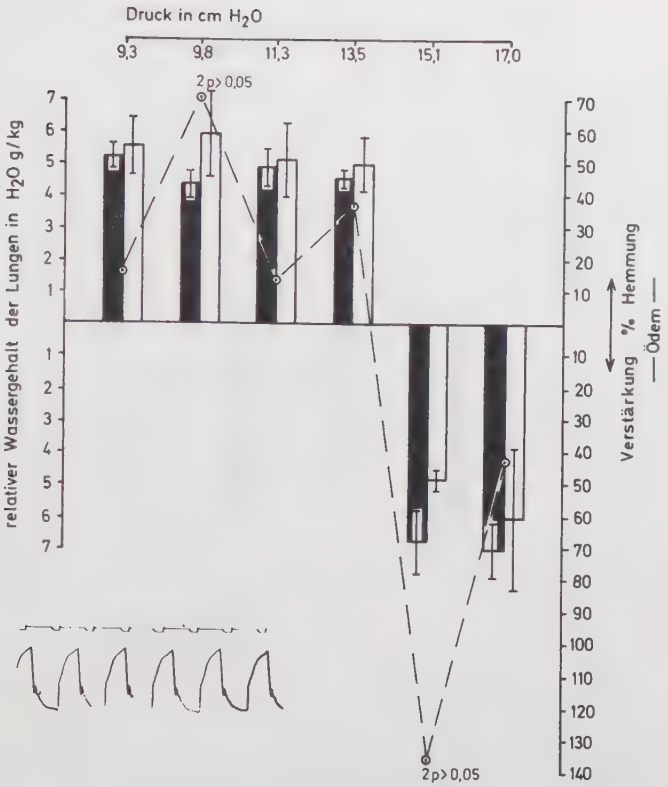


Abb. 6: Einfluß des Beatmungsdruckes auf das Ödem.
Konstante Größen: Beginn der Beatmung (nach 2 Stunden);
Frequenz (90/min); Ödem (8,6 ppm $COCl_2$); Basisdruck (3,0 cm H_2O);
Druckablauf: (Typ B). - variiert: Beatmungsdruck

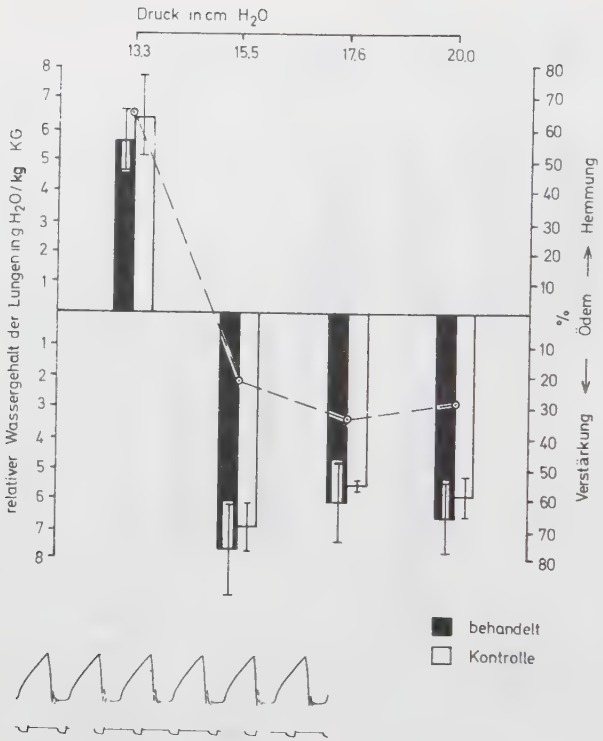


Abb. 7: Einfluß des Beatmungsdruckes auf das Ödem.
Konstante Größen: Beginn der Beatmung (nach 2 Stunden);
Frequenz (90/min); Ödem (8,6 ppm $COCl_2$); Basisdruck (3,0 cm H_2O);
Druckablauf: (Typ C). - variiert: Beatmungsdruck

4. Optimale Beatmungsfrequenz

Es wurden drei Frequenzstufen, 60, 90 und 120 Atemstöße/min, untersucht. Da nun auch die optimalen Druckwerte angewandt werden konnten, sind die folgenden drei Versuche mit der Frequenz 90 pro min (Abb. 8 bis 10) identisch mit den entsprechenden Druckversuchen (Abb. 5 bis 7).

Druckcharakteristik Typ A:

Während die Beatmungsfrequenzen von 60/min und 120/min Ödemverstärkungen bewirken, tritt bei 90/min eine Hemmung ein.

Druckcharakteristik Typ B:

Bei 60/min tritt eine Hemmung ein, die bei 90/min signifikant wird und bei Steigerung auf 120/min, wie bei Typ A, in eine Verstärkung umschlägt.

Druckcharakteristik Typ C:

Der Kurvenverlauf entspricht dem des Typs B. Allerdings ist hierbei die Ödemhemmung bei 90/min nicht signifikant.

5. Ödembeeinflussung in Abhängigkeit von der Phosgenkonzentration

In den bisher beschriebenen Versuchen betrug die subletale Phosgenkonzentration, die zur Exposition diente, 8,6 ppm und rief noch ein ausgeprägtes Lungenödem hervor. In den folgenden Untersuchungen soll geprüft werden, ob die Beatmung auch bei höheren Phosgenkonzentrationen die Ödementwicklung günstig beeinflussen kann. Es ist auffallend, daß die Ödemwerte der Kontrollen bei Exposition in höheren Phosgenkonzentrationen nicht ansteigen.

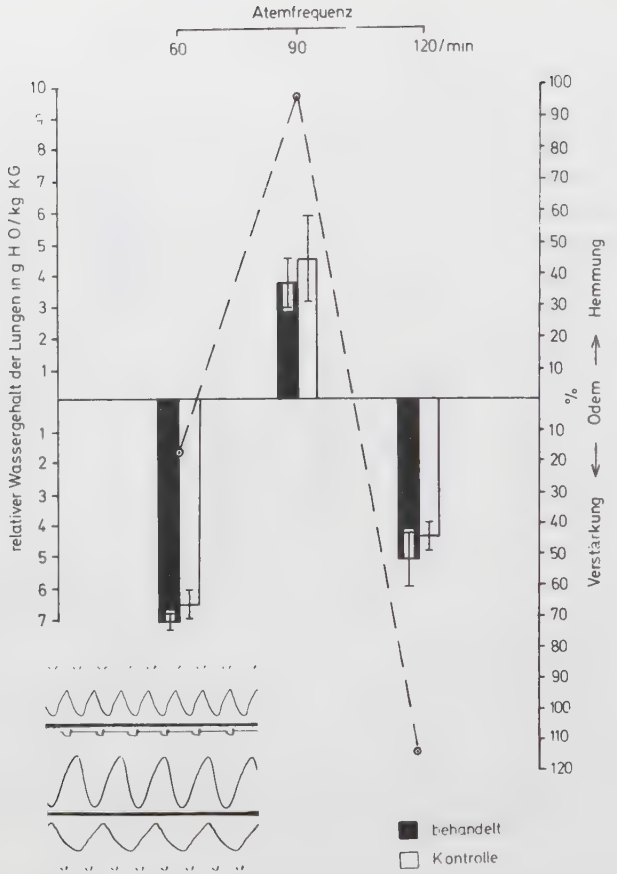


Abb. 8: Einfluß der Beatmungsfrequenz auf das Ödem. Konstante Größen: Beginn der Beatmung (nach 2 Std.); Amplitude:(6,4 cm H_2O); Basisdruck: (3,0 cm H_2O); Ödem: (8,6 ppm $COCl_2$); Druckablauf: (Typ A). - variiert: Beatmungsfrequenz

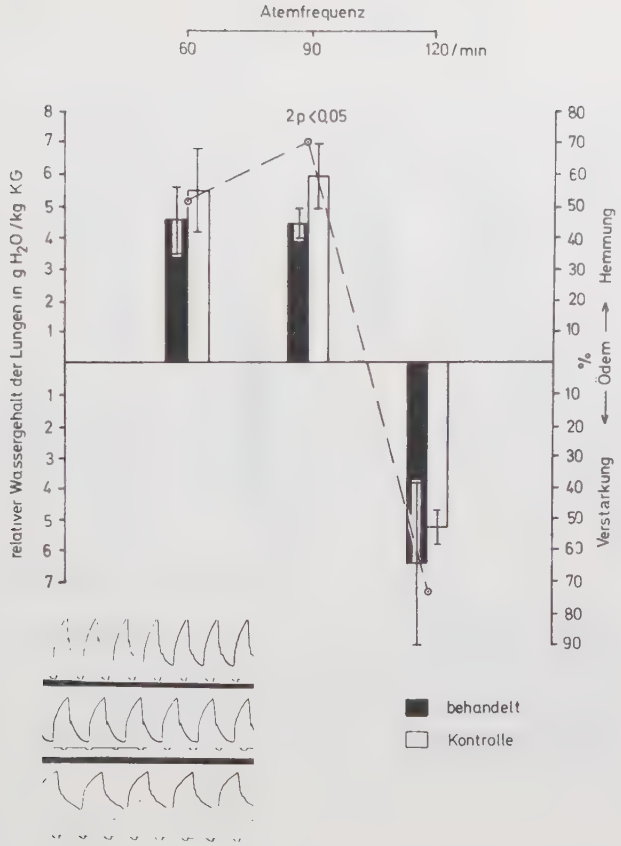


Abb. 9: Einfluß der Beatmungsfrequenz auf das Ödem. Konstante Größen: Beginn der Beatmung (nach 2 Std.); Amplitude: (6,8 cm H_2O); Basisdruck: (3,0 cm H_2O); Ödem: (8,6 ppm $COCl_2$); Druckablauf: (Typ B). - variiert: Beatmungsfrequenz

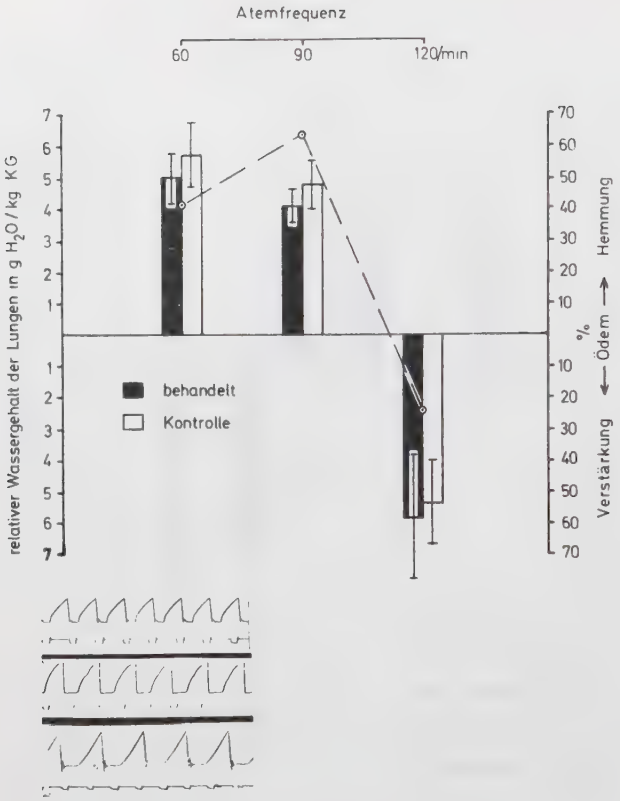


Abb. 10: Einfluß der Beatmungsfrequenz auf das Ödem. Konstante Größen: Beginn der Beatmung (nach 2 Std.); Amplitude (10,3 cm H_2O); Basisdruck (3,0 cm H_2O); Ödem (8,6 ppm $COCl_2$); Druckablauf (Typ C). - variiert: Beatmungsfrequenz

Druckcharakteristik Typ A:

Als Ausgangswert konnte in Abbildung 11 das schon bekannte Ergebnis bei 8,6 ppm $COCl_2$ verwendet werden, das identisch ist mit dem zweiten Versuch in Abbildung 5. Wurde die Konzentration auf 11,4 ppm $COCl_2$ erhöht, so schlug der hemmende Effekt in eine Verstärkung um. Bei weiterer Konzentrationssteigerung blieb es bei der Verstärkung.

Druckcharakteristik Typ B:

Bei 8,6 ppm $COCl_2$ ist der schon aus Abbildung 6 bekannte Wert in Abbildung 12 eingezeichnet. Im Gegensatz zu Typ A liegt bei 11,5 ppm $COCl_2$ noch eine Ödemhemmung vor. Die Ödemverstärkung tritt erst bei Konzentrationssteigerung auf 15,1 ppm $COCl_2$ ein.

Druckcharakteristik Typ C:

In Abbildung 13 schlägt die bei 8,6 ppm $COCl_2$ beobachtete Hemmung in eine Verstärkung um (identischer Versuch mit dem in Abb. 4), wenn die Phosgenkonzentration auf 11,7 ppm gesteigert wird. Bei 14,7 ppm $COCl_2$ bleibt die Verstärkung erhalten.

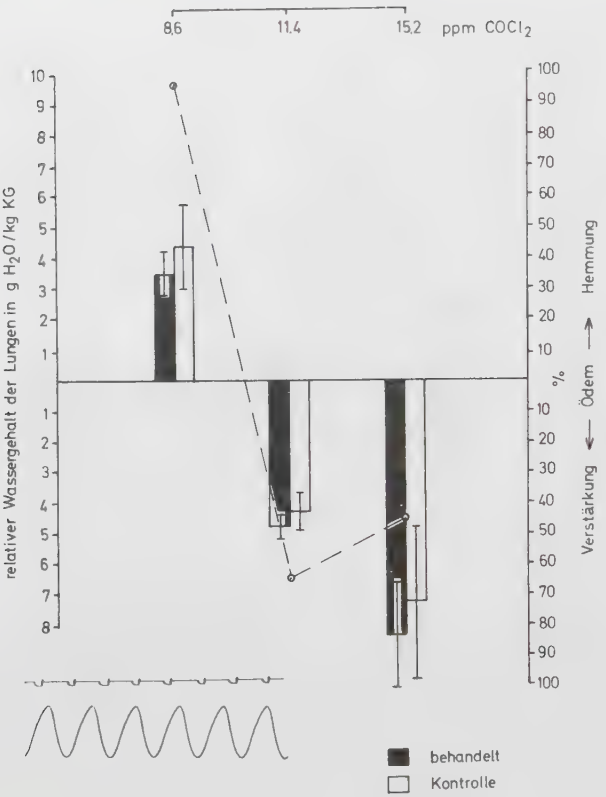


Abb. 11: Einfluß der Beatmung auf das Ödem in Abhängigkeit von der Phosgenkonzentration. Konstante Größen: Beginn der Beatmung (nach 2 Std.); Amplitude (6,4 cm H_2O); Basisdruck: (3,0 cm H_2O); Frequenz (90/min); Druckablauf (Typ A). - variiert: Phosgenkonzentration

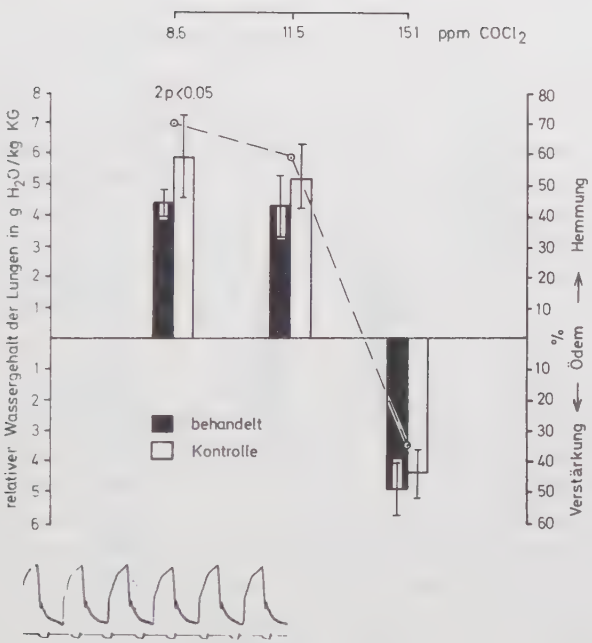


Abb. 12: Einfluß der Beatmung auf das Ödem in Abhängigkeit von der Phosgenkonzentration. Konstante Größen: Beginn der Beatmung (nach 2 Std.); Amplitude (6,8 cm H_2O); Basisdruck: (3,0 cm H_2O); Frequenz (90/min); Druckablauf (Typ B). - variiert: Phosgenkonzentration

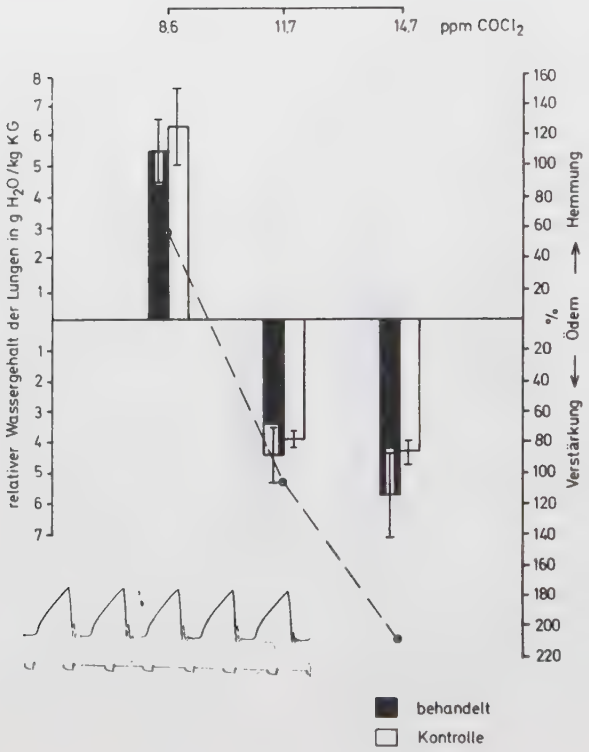


Abb. 13: Einfluß der Beatmung auf das Ödem in Abhängigkeit von der Phosgenkonzentration. Konstante Größen: Beginn der Beatmung (nach 2 Std.); Amplitude (10,3 cm H_2O); Basisdruck: (3,0 cm H_2O); Frequenz (90/min); Druckablauf (Typ C). - variiert: Phosgenkonzentration

E. DISKUSSION

Die Bewertung von Resultaten tierexperimenteller Untersuchungen mit Lungenreizgasen wird durch verschiedene Faktoren kompliziert. Besonders die Schwankungsbreite innerhalb eines Versuchskollektivs wie auch die mangelnde Reproduzierbarkeit von Versuch zu Versuch erschweren die vergleichende Betrachtung. Um dermaßen geeignete Versuchsbedingungen herzustellen, mußte eine Versuchstierart gefunden werden, die sich einmal technisch zur künstlichen Beatmung eignete, und die andererseits den Einsatz genügend großer Tierzahlen für die statistische Auswertung zuließ.

Störende Einflüsse von seiten der Versuchstiere wie Tierstamm, Geschlecht, Alter und Körpergewicht, Lebensrhythmus, Ernährung und Wartung der Tiere, und auch klimatische Einflüsse mußten möglichst vermieden werden. Verglichen wurden daher nur Versuchsgruppen von Tieren des gleichen Stammes und gleichen Geschlechtes (männlich), die unter identischen Bedingungen gehalten und stets gemeinsam der Gasexposition ausgesetzt waren. Die Körpergewichte der Tiere wichen um nicht mehr als 10% voneinander ab. Altersunterschiede der Tiere konnten nicht ganz ausgeschlossen werden.

Weitere störende Einflüsse waren durch die Methodik des Versuchsablaufes bedingt; diese werden später im einzelnen diskutiert. - Durch alle diese störenden Einflüsse waren die Aussichten, signifikante Unterschiede zu ermitteln, verschlechtert. So konnten auch nur in einigen Fällen signifikante Werte gewonnen werden. Wenn man die in jedem Versuch eingesetzten Tierzahlen vervielfachen würde, so ließe sich dadurch die statistische Streuung reduzieren. Dazu wäre jedoch ein sehr großer experimenteller Aufwand notwendig, der in dem hier möglichen Rahmen nicht realisiert werden konnte.

Bei der Methodik der experimentellen Untersuchungen warf besonders die unumgängliche Narkotisierung der Versuchstiere Probleme auf; denn es war nur mit Hilfe einer geeigneten Narkose möglich, die Beatmung mittels eines Trachealkatheters für die Dauer von 2 Std durchzuführen.

Daß Narkotika die Lungenödemausbildung nach Reizgasinhalation zu hemmen vermögen, ist seit langem bekannt und von zahlreichen Autoren beschrieben worden (LUISADA 1928, ALTSCHULE 1956, BEAN 1966). Seit den Erfahrungen im Ersten Weltkrieg wurde der günstige Einfluß schon allein der absoluten Ruhigstellung betont (LAQUEUR und MAGNUS 1921, FLURY und ZERNIK 1930). BEAN (1966) zeigte, daß Pentobarbital gegen das Sauerstofflungenödem schützt. - KÁLLAY und TAKÁCS (1961) halten Pentobarbital wegen der geringen Kreislaufbeeinflussung für das geeigneteste Narkotikum für Kreislaufexperimente an Ratten. Bei Chloralose konnten sie keinen signifikanten Unterschied zu Pentobarbital nachweisen, während Urethan den Kreislauf stärker beeinflussen soll. GOTTSEGEN et al. (1957) fanden, daß Urethan das Sauerstofflungenödem bei Ratten vermindert, und sie vermuteten einen Wirkungsmechanismus, der eher über eine reduzierte Membranpermeabilität als über einen narkotischen Effekt abläuft.

Die Kombination von Pentobarbital und einem Chloralose-Urethangemisch erwies sich zur Durchführung der Beatmung als geeignet (vgl. dazu auf S. 18), obwohl ein ödemhemmender Effekt nachweisbar war. Der 4-Stundenwert ohne Narkose (vgl.Abb. 1 auf S. 30) liegt um ca. 120% - bezogen auf das Ödemausmaß - über den 4-Stundenwerten mit Narkose (vgl. Kontrollwerte der Abb. 2 bis Abb. 13). Das kurz wirkende Pentobarbital konnte bei den vorliegenden Untersuchungen die Ödemausbildung nur kurzfristig beeinflussen, dagegen wirkte das Chloralose-Urethangemisch bis zum Tötungszeitpunkt ein, so daß sich dieses am ehesten ödemhemmend auswirken konnte.

Da auch stets die Kontrolltiere narkotisiert wurden, war eine vergleichende Auswertung möglich. Infolge des ödemhemmenden Einflusses der Narkose waren die Ödeme insgesamt relativ gering ausgeprägt; deshalb waren auch bei einzelnen Vergleichsversuchen keine deutlichen Ödemunterschiede festzustellen. Ein weiterer Nachteil bestand darin, daß infolge der begrenzten Narkosedauer nicht mehr als 2 Std für die Beatmung zur Verfügung standen.

Die Tracheotomie und endotracheale Intubation bereitete keine technischen Schwierigkeiten. Zu dieser Methode mußte gegriffen werden, weil die zunächst versuchte orotracheale Intubation, die vorteilhafter gewesen wäre, unüberwindliche Probleme durch die engen Verhältnisse und den Schleimhautreiz aufwarf. Um störende Einflüsse durch diese Maßnahmen auf die Ödemausbildung zu vermeiden, wurden auch hier stets die Kontrolltiere in gleicher Weise behandelt. WAUD und HORNER (1948) konnten nämlich zeigen, daß die Tracheotomie und endotracheale Intubation die Überlebenszeit verlängern, da der Totraum verkleinert und die Entfernung von Ödemschaum erleichtert wird. MOLLARET (1958) sah beim toxischen Lungenödem schon allein durch die Tracheotomie Besserungen.

Bei der Herstellung der Trachealkatheter und deren Anschlußstücke (vgl. dazu Abb. V auf S. 20) mußte darauf geachtet werden, daß der Totraum möglichst klein blieb. Obwohl durch die Tracheotomie und Intubation der Totraum zunächst verkürzt wurde, bestand die Möglichkeit, daß das Anschlußstück den Totraum übermäßig vergrößerte. Die Trachealkanüle selbst hatte keine wesentlich größere lichte Weite als die Trachea, so daß eine Totraumvergrößerung in diesem Abschnitt kaum ins Gewicht fiel. Hingegen hatte das Anschlußstück ein größeres Volumen. Ob der Totraum tatsächlich zu groß gewesen ist und die Ventilation, insbesondere die Sauerstoffzufuhr beeinträchtigt worden ist, konnte durch

Prüfung der Sauerstoffsättigung unter Versuchsbedingungen kontrolliert werden. Wenn der Totraum zu groß gewesen wäre, hätte das einen Abfall der Sauerstoffsättigung zur Folge haben müssen. Da aber durchwegs Zunahmen der Sättigungsprozente gefunden wurden, konnte angenommen werden, daß die Sauerstoffversorgung weder durch einen zu großen Totraum noch durch die Beatmung selbst gefährdet war.

Nach Ansicht mehrerer Autoren (vgl. dazu S. 27) steigt die Sauerstoffversorgung unter dem Einfluß der intermittierenden Überdruckbeatmung an. Es wäre daher auch denkbar, daß der schädliche Einfluß einer Totraumvergrößerung auf die Sauerstoffzufuhr durch den günstigen Effekt der Beatmung kompensiert wurde.

Zur Bestimmung der durchschnittlichen Phosgenkonzentration im Expositionskäfig während der Expositionsdauer von 30 min wurde das arithmetische Mittel aus 5 gezogenen Gasproben ermittelt. Es ergaben sich dabei Abweichungen vom gewünschten Wert um $\pm$ 0,5 ppm, das sind maximal 6%; Konzentrationsschwankungen in dieser Größenordnung können als unerheblich gelten.

Von den einzelnen variierten Größen konnten die Beatmungsfrequenz, die Zeitintervalle und der Druckablauf exakt abgestuft und eingehalten werden; dagegen ergaben sich bei der Registrierung des Beatmungsdruckes Abweichungen vom gewünschten Wert um $\pm$ 0,5 cm H_2O. Diese waren durch mechanische Faktoren in der Registriervorrichtung, wie Elastizitätsänderungen in der Marey'schen Kapsel, bedingt. Für die Versuche, in denen der Einfluß des Beatmungsdruckes auf das Ödem untersucht wurde, konnten diese Abweichungen vom gewünschten Wert vernachlässigt werden.

Zunächst wurde bei den einzelnen variierten Größen geprüft, zu welchem Zeitpunkt nach der Exposition die Beatmung am aussichtsreichsten ist.

Wir gingen von der Annahme aus, daß die Beatmung während des stärksten Ödemanstiegs (4 1/2 - 6 1/2 Std nach Exposition)

das Ödem am stärksten unterdrücken müsse (vgl. dazu Abb. 1 auf S.29). Es zeigte sich aber, daß dieser Zeitpunkt bereits zu spät gewählt war. Es wurden von diesem Zeitpunkt an nur noch Ödemverstärkungen ermittelt. Dagegen führte die Beatmung nur während der 2.-4. Std zum Erfolg (vgl. dazu Abb. 2 auf S.32). Der ödemhemmende Effekt war reversibel; wenn das Ödem erst 1 Std nach beendeter Beatmung bestimmt wurde, hatte es sich bereits wieder vermehrt (vgl. dazu Abb. 2-4 auf S.35-37). Andererseits kam es in der 1.-2. Std und 2.-3. Std zu keiner Ödemhemmung. Offenbar kam die Beatmung in der Latenzphase nicht zur Geltung und wurde zu früh unterbrochen. Das spricht aber nicht gegen einen frühen Beatmungsbeginn. Da die begrenzte Narkosedauer keine längeren Beatmungszeiten als 2 Std zuließ, konnte diese Frage nicht untersucht werden. Ebenso blieb aus dem gleichen Grunde die wichtige Frage offen, wie lange die Beatmung durchgeführt werden soll.

Jedenfalls sind bei frühem Beatmungsbeginn die Erfolgschancen am besten, wie auch klinische Erfahrungen bisher gezeigt haben (CARLISLE 1943). Die Beatmungsdauer richtet sich in der Praxis nach dem klinischen Verlauf und kann, wenn nötig, mit Unterbrechungen bis zu mehreren Tagen ausgedehnt werden.

Die Höhe des optimalen Beatmungsdruckes hängt vom angewandten Druckablauf ab. Infolgedessen ergab sich für jeden Beatmungstyp ein anderes Druckoptimum (vgl. dazu Abb. 5-7 auf S. 38-40). Die optimalen Druckwerte lagen bei allen Druckabläufen nur knapp über dem erforderlichen minimalem Druck. Bei Unterschreitung dieses Wertes trat Spontanatmung infolge ungenügender Ventilation ein, was vermieden werden mußte. Der Druckbereich, der zur Ödemhemmung führte und für die Beatmung in Frage kam, war insgesamt gering, obwohl sich die verschiedenen Druckablaufstypen auch hierin unterschieden. Die Steigerung des Druckes über den optimalen Wert hinaus wirkte sich bei allen Beatmungstypen schädlich aus. Der Grund dafür könnte darin liegen, daß die Lungen überdehnt wurden und die geschädigten Alveolarwände leichter reißen konnten.

Während bei Lungenödemen anderer Pathogenese und auch bei anderen Lungenkrankheiten höhere Beatmungsdrucke angewendet werden, geben mehrere Autoren (CARLISLE 1943, BARACH 1944, BOCHE et al. 1947, NOE 1963) beim toxischen Lungenödem relativ niedrige Druckwerte an (vgl. dazu auf S. 5-13). Die in den vorliegenden Untersuchungen gefundenen optimalen Druckwerte bewegten sich, je nach Druckablauf, in ähnlicher Größenordnung (8,6-13,3 cm H_2O). Nach Angaben von NOE (1963), CARLISLE (1943) und BÜHLMANN et al. (1964) sei eine leichte zusätzliche Anhebung des expiratorischen Widerstandes beim toxischen Lungenödem vorteilhaft. Deshalb wurde hier in sämtlichen Untersuchungen ein kontinuierlicher Basisdruck (3 cm H_2O) angewandt, auf dem sich die Druckwellen aufbauten (vgl. Abb. V auf S. 25). Der Einfluß dieses kontinuierlichen Druckes wurde nicht gesondert geprüft, da hier vor allem die intermittierende Druckeinwirkung interessierte.

Von besonderer Bedeutung ist der Druckablauf und die zeitliche Korrelation beider Atemphasen, was COURNAND et al. (1948), SEGAL et al. (1954), STOFFREGEN (1956) und BRÜNER et al. (1955) besonders hervorhoben. Die günstigste Form bei der intermittierenden Überdruckbeatmung sei eine modifizierte Spirometervolumenkurve bei Spontanatmung. Tatsächlich erwies sich diese Form des Druckablaufs, die als Typ B bezeichnet wurde, in den vorliegenden Untersuchungen den beiden anderen geprüften Beatmungstypen (A und C) als überlegen. COURNAND et al. und STOFFREGEN halten einen sinusförmigen Druckablauf für ungeeignet (vgl. Typ A). Die zeitliche Korrelation beider Atemphasen soll nach den genannten Autoren zugunsten der Expiration verlängert sein; häufig wurde von diesen das Verhältnis 1:1,25 sec benutzt. - In dieser Hinsicht kommt der Beatmungstyp B ebenfalls den besten Bedingungen am nächsten.

Bei den gebräuchlichen Beatmungsgeräten sind die beiden Atemphasen zeitlich steuerbar. Das war hingegen bei den vor-

liegenden Untersuchungen nicht möglich, da hier das Verhältnis der Atemphasen mit dem entsprechenden Druckablaufstyp festgelegt war (vgl. dazu Abb. V auf S. 25).

Weiterhin war zu prüfen, in welcher Weise Änderungen der Beatmungsfrequenz das Lungenödem beeinflussen. Dabei ergab sich, daß mit derjenigen Beatmungsfrequenz, die der physiologischen Atmung der Versuchstiere am nächsten kommt (90/min), der beste ödemhemmende Effekt zu erzielen ist. Dagegen wirkten sich sowohl die Erhöhung auf 120/min wie auch die Senkung auf 60/min nachteilig aus. - Bei Frequenzerhöhung kommt es möglicherweise wegen der relativ verkürzten Expirationsdauer zu einer allmählich zunehmenden Blähung der Lungen infolge ansteigenden Residualvolumens. Andererseits könnte die Verminderung der Frequenz eine schlechtere Ventilation der Lungen bewirken. Da bei der Beatmung mit modernen Geräten die Beatmungsfrequenz der Spontanatmung angepaßt wird, sind diese Untersuchungen jedoch weniger bedeutsam.

Von größerer Bedeutung ist hingegen die Frage, ob die Beatmung auch nach Inhalation von größeren Reizgasmengen, also bei stärkerer Schädigung der Lungenalveolen, angewandt werden darf. - Da es bei Vergiftungsfällen meist nicht bekannt ist, wieviel von einem Reizgas inhaliert worden ist, und zudem in der Latenzphase das Ausmaß der Vergiftung noch unterschätzt wird, kommt die Beatmung auch bei bloßem Verdacht zur Anwendung und hat daher auch eine gewisse prophylaktische Bedeutung. Außerdem wurden die besten Erfolge meistens bei möglichst frühzeitigem Beatmungsbeginn erzielt, was ebenfalls für die prophylaktische Anwendung bei Verdachtsfällen spricht.

Um zu überprüfen, ob der ödemhemmende Effekt durch die Beatmung unabhängig vom Ausmaß der Reizgasinhalation eintritt, wurden in einer weiteren Versuchsserie die Phosgen-

konzentrationen, denen die einzelnen Versuchsgruppen ausgesetzt waren, stufenweise erhöht (vgl. Abb. 11-13 auf S.46-48). Auf diese Weise sollten von Gruppe zu Gruppe zunehmende Lungenödeme erzeugt werden; das gelang aber deshalb nicht, weil der Ödemanstieg bis zur 4. Std nach Exposition langsam erfolgt und außerdem die Beatmungszeit nur in dem Intervall von 2.-4. Std wirksam war (vgl. dazu auch Abb. 1 auf S. 30). Daher konnte diese Frage nicht befriedigend untersucht werden; es wäre wünschenswert, Versuchsbedingungen zu schaffen, die eine mehrere Stunden dauernde Beatmung zuließen, um diesem Problem näherzukommen. - Bemerkenswert ist immerhin, daß bei denjenigen Versuchsgruppen, die höheren Phosgenkonzentrationen ausgesetzt waren, keine Ödemhemmung mehr zu erzielen war. Diese Beobachtung ist als Hinweis darauf zu werten, daß der Behandlungserfolg auch vom Ausmaß der Reizgasinhalation abhängig ist.

Die intermittierende Überdruckbeatmung wird zwar schon seit über drei Jahrzehnten hin und wieder zur Behandlung toxischer Lungenödeme mit Erfolg praktisch angewendet. Da aber akute Vergiftungsfälle mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln behandelt werden und der Einfluß der Beatmung in der Klinik auch nicht durch Kontrollgruppen überprüft werden kann, ist ihr tatsächlicher Wert bisher noch nicht einwandfrei bewiesen worden. Man ist daher darauf angewiesen, die bemerkenswerten klinischen Erfolge durch tierexperimentelle Untersuchungen zu bestätigen, wozu diese Arbeit beitragen soll. Trotz diverser experimenteller Schwierigkeiten gelang es hier in einigen Fällen, einen ödemhemmenden Effekt durch diese Beatmungsmethode nachzuweisen. Es bleiben aber noch viele Fragen offen, die durch weitere experimentelle Untersuchungen zu klären sind, bevor die intermittierende Überdruckbeatmung zur Behandlung toxischer Lungenödeme vorbehaltlos empfohlen werden kann.

F. ZUSAMMENFASSUNG

Die intermittierende Überdruckbeatmung wurde seit Beginn des Zweiten Weltkrieges in den Vereinigten Staaten bei toxischen Lungenödemen durch Reizgasvergiftungen als ein oft lebensrettendes Behandlungsverfahren beschrieben. Seitdem sind damit immer wieder klinische Erfolge erzielt worden, gerade auch in solchen Fällen, in denen die konservative Behandlung nicht ausreichte. Die Aufgabe dieser Arbeit war es, die guten praktischen Erfahrungen, wenn möglich, experimentell zu bestätigen.

Toxische Lungenödeme an Ratten wurden durch Inhalation von subletalen Phosgenmengen (8,6 ppm/30 min) experimentell erzeugt. Zur Beatmung der Ratten mit intermittierendem Überdruck wurde eine Vorrichtung konstruiert, die es erlaubte, Druckhöhe, Druckfrequenz und Druckcharakteristik zu steuern und die atemsynchronen Ausschläge über eine Registriervorrichtung als Kymogramm aufzuzeichnen. Dabei konnten 4 Ratten gleichzeitig nach Tracheotomie über Trachealkanülen in Pentobarbital-Chloralose/Urethan-Narkose beatmet werden. Mit der zur Beatmung von Ratten unumgänglichen Narkose waren mehrere Nachteile verbunden. Es ist bekannt, daß Narkotika, ja schon allein die Ruhigstellung, Lungenödeme hemmen. Deshalb mußten die Narkosedauer (maximal 5 Std) und damit die Beatmungsdauer (maximal 2 Std) beschränkt bleiben. Bei durch die Narkose reduziertem Ödem wird auch dessen Hemmung durch therapeutische Maßnahmen geringer und schwieriger zu beurteilen sein. Durch kontinuierliche Messung der Sauerstoffsättigung unter Versuchsbedingungen konnte die Sauerstoffversorgung des Organismus indirekt kontrolliert werden. Der fördernde Einfluß der intermittierenden Überdruckbeatmung auf die Sauerstoffsättigung ist seit längerem bekannt. Da die Sauerstoffsättigung unter der Beatmung auch hier anstieg, konnte eine mangelnde Sauerstoffversorgung durch eine mögliche Totraumvergrößerung oder durch die Beatmung selbst ausgeschlossen werden.

Folgende Faktoren, die den Behandlungseffekt beeinflussen konnten, sind überprüft worden: 1) das Zeitintervall von beendeter Exposition bis zum Beatmungsbeginn, 2) die Beatmungsdauer und 3) die Zeitspanne von beendeter Beatmung bis zur Ödemmessung; 4) der Beatmungsdruck hinsichtlich Höhe und Druckablauf, 5) die Beatmungsfrequenz und 6) die Ödemstärke in Abhängigkeit von der Phosgenkonzentration.

Der wirksamste Beatmungszeitpunkt fiel überraschenderweise nicht in die Zeit des stärksten Ödemanstiegs (4 1/2-6 1/2 Std nach Exposition), sondern lag bereits in der 2.-4.Std. Hier war der ödemhemmende Effekt nach einstündiger Unterbrechung der Beatmung reversibel. Demnach wäre eine wesentlich längere Beatmungsdauer als 2 Std zu fordern. Die Beatmung konnte jedoch hier aus methodischen Gründen (Narkose) nur zwei Stunden durchgeführt werden. Die Frage, ob möglichst früh nach der Exposition mit der Beatmung begonnen werden soll, blieb aus diesem Grunde offen. Ob sich hier ein früher Beatmungsbeginn nachteilig auswirkte, wird anhand mehrerer Erklärungsmöglichkeiten diskutiert.

Die Druckhöhe, mit der die besten Ergebnisse erzielt wurden, war abhängig vom Druckablauf. Sie betrug je nach Druckablauf 8,6 , 10,0 und 13,3 cm H_2O. Der Druck konnte nur in engen Grenzen variiert werden, ohne Verschlechterungen der Ergebnisse hinnehmen zu müssen. Mögliche Ursachen für die schlechte Verträglichkeit höheren Druckes beim toxischen Lungenödem werden diskutiert. - Die Form des Druckablaufs, die dem spontanen Atemtyp am nächsten kam, war am wirksamsten. Dabei spielte die zeitliche Korrelation beider Atemphasen eine entscheidende Rolle. Dementsprechend erwies sich auch eine den physiologischen Verhältnissen angenäherte Beatmungsfrequenz (90/min) einer höheren (120/min) oder niedrigeren Frequenz (60/min) als überlegen. - Zur Frage, ob auch bei Phosgenvergiftungen stärkeren Ausmaßes beatmet werden soll,

wurden die Versuchstiere in steigenden Phosgenkonzentrationen (8,6-15,2 ppm) exponiert. - Die Beatmung scheint bei stärkerer Vergiftung nicht günstig zu wirken, doch konnte diese Frage hier nicht eindeutig geklärt werden.

Herrn Prof. Dr. D. Henschler möchte ich für die gebotene gute Arbeitsmöglichkeit, die Überlassung des Themas und die stete Hilfsbereitschaft herzlich danken.

G. LITERATURVERZEICHNIS

ALTSCHULE, M.D.:	Klin. Wschr. 34, 169 (1956)
ANDRIEU, MM.G., P. MERIEL, CH. GRÈZES-RUEFF, L. LARENG und J.M. SUC:	Arch. Mal. Prof. 20, 778 (1959)
AYRES, S.M., R.L. KOZAM und D.S. LUKAS:	Amer. Rev. Resp. Dis. 87, 370 (1963)
AYRES, S.M. und S. GIANELLI jr.:	Dis. Chest. 50, 409 (1966)
BARACH, A.L.:	New Engl. J. Med. 230, 216 (1944)
BARACH, A.L., J. MARTIN und M. ECKMANN:	Ann. intern. Med. 12, 754 (1938)
BEAN, J.W.:	J. Appl. Physiol. 21, 521 (1966)
BOCHE, R.D., H.D. BRUNER, T.R. TALBOT jr., M.D. McCARTHY und M.H. GIBBON:	Amer. J. Med. Sci. 214, 612 (1947)
BRÜNER, H., H. HÖRNICKE und J. STOFFREGEN:	Dtsch. med. Wschr. 80, 484 (1955)
BÜCHERL, E.:	Der Anästhesist 6, 224 (1957)
BÜHLMANN, A., H. GATTIKER und G. HOSSLI:	Schweiz. med. Wschr. 94, 1547 (1964)
CARLISLE, J.M.:	J.A.M.A. 123, 947 (1943)
COMROE, J.H. jr.:	Physiologie der Atmung, Schattauer-Verlag, Stuttgart-New York, 1968
CORDELL, A.R., R.A. BAHN, J.C. STEPHENS und H.H. BRADSHAW:	J. thorac. Surg. 36, 543 (1958)

COURNAND, A., H.L. MOTLEY, L. WERKO und D.W. RICHARDS jr.:	Amer. J. Physiol. 152, 162 (1948)
FLURY, F. und F. ZERNIK:	Schädliche Gase, Springer-Verlag, Berlin 1930
GARDNER, W.A.:	zit. n. GARDNER: Chemical Mechanical, published by Duncan Oxygen Therapie Company 1959
GEIGY, J.R.:	Wissenschaftliche Tabellen, 6. Aufl., Copyright 1960 by J.R. Geigy AG, Basel
GOTTSEGEN, G., I. SZÁM und M. CSORNAY:	Arch. exp. Path. Pharmak. 230, 435 (1957)
GUYTON, A.C., A.W. LINDSEY und J.O. HOWELL:	Fed. Proc. 17, 64 (1958)
HARDY, G.C. und A.L. BARACH:	J.A.M.A. 128, 359 (1945)
HEGLER, C.:	Dtsch. med. Wschr. 54, 1551 (1928)
HENSCHLER, D. und K.O. JAKOB:	Klin. Wschr. 36, 684 (1958)
HENSCHLER, D.:	Arch. exp. Path. Pharmak. 236, 197 (1959)
HENSCHLER, D., F. AMEND und A. JÜTTNER:	Arch. exp. Path. Pharmak. 239, 288 (1960)
HENSCHLER, D. und W. MEYER:	Z. ges. exp. Med. 136, 191 (1962)
HENSCHLER, D.:	Therapiewoche 13, 382 (1962)
HOLLDACK, K.:	Klin. Wschr. 25, 566 (1947)
JIMÉNEZ, D.C.:	Rev. clin. espan. 67(5), 304 (1957)

KÁLLAY, K. und T. TAKÁCS:	Acta physiol. Acad. Sci. hung. 18, 323 (1961)
KILLIAN, H. und H. WEESE:	Die Narkose, Thieme-Verlag, Stuttgart 1954
KOCH, J.:	Pflügers Arch. ges. Physiol. 263, 713 (1957)
LACHNIT, V.:	Zbl. Arbeitsmed. 8, 177 (1958)
LAMOUROUX, A.:	Chem. Pouders 38, 383 (1956)
LAQUEUR, V. und R.C. MAGNUS:	Z. ges. exp. Med. 13, 200 (1921)
LARENG, L. und F. LAZORTHES:	Anesth. Anal. Réan. 23, 2 (1965)
LUISADA, A.A.:	Arch. exp. Path. Pharmak. 132, 313 (1928)
LUISADA, A.A. und L. CARDI:	Circulation 13, 113 (1956)
MALONEY, J.V.:	Surg. Gyn. Obstetr. 92, 672 (1951)
MILLER, W.F. und B.J. SPROULE:	Dis. Chest. 35, 469 (1959)
MILLER, W.F.:	Minnesota Med. 47, 272 (1964)
MOLLARET, P.:	Z. ärztl. Fortbild. 52, 20 (1958)
MORGAN, B.C., W.E. MARTIN, T.F. HORNBEIN, E.W. CRAWFORD und W.G. GÜNTHEROTH:	Anesthesiology 27, 584 (1966)
NILSON, N.J.:	Pflügers Arch. ges. Physiol. 263, 374 (1956)
NOE, J.T.:	Industr. Med. Surg. 32, 411 (1963)
NORTON, N.R.:	Med. J. 65, 254, New York 1896

OERTEL	zit. n. NORTON, N.J.
OPDYKE, D.R., H.F. VAN NOATE und G.A. BRECHER:	Amer. J. Physiol. 162, 289 (1950)
POISVERT, M.:	Cah. Anesth. 11, 309 (1963)
POPPELBAUM, F.:	Der Anästhesist 6, 25 (1957)
SCHLICHER, L. und H. BÖHME:	Z. ges. exp. Med. 133, 481 (1960)
SEGAL, M.S., A. SALOMON, M.J. DULFANO und J.A. HERSCHFUS:	New Engl. J. Med. 250, 225 (1954)
STOFFREGEN, J.:	Klin. Wschr. 34, 424 (1956)
STRAUB, W. und E. TRIENDL:	Arch. exp. Path. Pharmak. 185, 1 (1937)
STRAUB, W.:	Münch. med. Wschr. 25, 1049 (1929)
THER, L.:	Grundlagen der experimentellen Arzneimittelforschung, Wiss. Verlagsgemeinschaft M.B.H., Stuttgart 1965
TILLING, W. und B. KNICK:	Med. Klinik 1960, 1533
VISSCHER, M.B., F.J. HARDY und G. STEPHENS:	Pharmac. Rev. 8, 389 (1956)
WAUD, R.A. und R. HORNER:	Canad. J. Res. 26 (Sect. E), 176 (1948)

LEBENSLAUF

Am 2.August 1937 wurde ich in Troppau (jetzt CSR) als Sohn des Dr.med.Guido Maly und seiner Ehefrau Lotte Maly geboren.

Nach der Evakuierung besuchte ich in Regensburg die Volksschule und die Oberrealschule, wo ich 1957 das Abitur machte.

Das Medizinstudium begann ich in Freiburg i.Brg. und setzte es an der Universität Würzburg fort. Hier legte ich 1960 das Physikum und 1964 das Staatsexamen ab.

Die Medizinalassistentenzeit verbrachte ich an verschiedenen Regensburger Krankenhäusern. Nach der Approbation im März 1966 war ich dort 1 1/2 Jahre auf einer internen Abteilung tätig und wurde dann für 1 Jahr als Truppenarzt zur Bundeswehr einberufen.

Seit Juli 1968 arbeite ich am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Würzburg an der hier vorliegenden Arbeit.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Ingrid Maly

VERVIELFÄLTIGUNG

E. Schmitt u. M. Meyer
Würzburg
Alte Kasernstraße 7
Tel. 591374

VERVIELFÄLTIGUNG
E. Schmitt u. M. Meyer
Würzburg
Alte Kasernstraße 7
Tel. 591374